Versuche zur Synthese des Tubocurarins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

WOLFGANG ELSER
aus Murrhardt

1959

6390

Versuche zur Synthese des Tubocurarins

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard - Karls - Universität

zu Tübingen

BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Wolfgang Elser

aus Murrhardt

1959

Tag der mündlichen Prüfung : 12.November 1959.

Dekan : Professor Dr.-Ing.H.Krüger

1.Berichterstatter : Professor Dr.H.Hellmann

2.Berichterstatter : Professor Dr.E.Müller

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr.H. H e l l m a n n

möchte ich recht herzlich danken für das ausserordentliche Wohlwollen und die vielfache Unterstützung,die er mir bei der Durchführung dieser Arbeit zukommen liess.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0061

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I)	Einleitung	9
II)	Rahmen und Ziel	11
III)	Eigene Syntheseversuche	15
	A) 4-Hydroxy-phenylessigsäure	15
	B) 4-Benzyloxy-phenylessigsäure	17
	C) 1-(4'-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin .	20
	D) Versuche zur Darstellung von 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ß-phenyläthylamin	23
	1) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol	23
	2) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzylalkohol	25
	3) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzylchlorid	26
	4) 3-Methoxy-4-acetoxy-5-brom-phenylacetonitril	27
	5) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydroferulasäure-hydrazid	30
	6) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenylacetaldoxim	33
	7) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ß-phenyläthylamin-oxalat	34
	E) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylacetylchlorid ...	35
	F) N-[2-(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-3'-brom-4'-benzyloxy-phenylacetamid	36
IV)	Diskussion der Versuchsergebnisse	38
V)	Bekannt gewordene Syntheseversuche	40
VI)	Beschreibung der Versuche	44

Seite

1) 4-Methoxy-phenylacetonitril 44
3) 4-Hydroxy-phenylessigsäure 44
5) 4-Benzyloxy-phenyl-thioacetmorpholid 45
7) 4-Benzyloxy-benzylalkohol 46
10) 4-Benzyloxy-phenylacetonitril 47
11) 4-Benzyloxy-phenylessigsäure 48
12) 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin 49
14) N-(4'-Benzyloxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin 49
15) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-3.4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-hydrochlorid ... 50
16) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-3.4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-methojodid 51
17) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin . 52
18) 1-(4'-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin ... 54
19) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd ... 55
20) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol . 56
21) Reduktionsversuche von 20) mit Lithium-aluminiumhydrid 57
22) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzylalkohol . 59
23) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzylalkohol . 60
24) 5-Brom-vanillylalkohol 60
25) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzylchlorid ... 61
26) 2-Thion-5-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzal)-thiazolidin-5-on 62
27) 2-Thion-5-(3-methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzal)-thiazolidin-5-on 62
28) α-Thioketo-β-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-brenztraubensäure 63
29) α-Oximino-β-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-brenztraubensäure 64
30) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenylacetonitril 65

Seite

31) 3-Methoxy-4-acetoxy-5-brom-phenylacetonitril 65
32) Reduktionsversuch von 31) mit Lithium-aluminiumhydrid 66
33) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure 67
34) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure-methylester 67
35) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure-methylester 68
36) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydro-zimtsäure-methylester 68
37) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydro-zimtsäure-hydrazid 69
38) Curtius-Abbau von 37) 70
39) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-zimtsäure 71
40) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl-acetaldoxim 72
41) Reduktion von 40) mit Natriumamalgam 73
42) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyl-äthylamin-oxalat 74
43) Bis-β-[(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-hydroxylamin 75
44) 3-Brom-4-hydroxy-phenylessigsäure-methylester 76
45) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylessigsäure-methylester 76
46) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylessigsäure 77
47) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylacetylchlorid 77
48) N-[2-(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-3'-brom-4'-benzyloxy-phenylacetamid 78

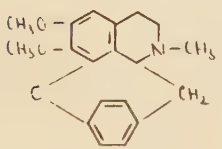
VII) Literaturverzeichnis 79

I. Einleitung

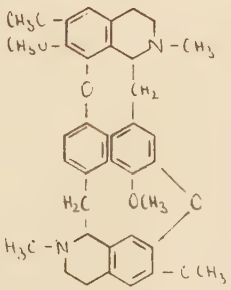
Das südamerikanische Pfeilgift Curare, das je nach Aufbereitungs- und Aufbewahrungsart als Tubo-, Calebassen- oder Topfcurare bezeichnet wird, ist nach Untersuchungen von R.Boehm [1] verschieden zusammengesetzt. Die aktiven Bestandteile, amorphe quartäre Alkaloide, sind im Falle des Tubo- und Topfcurare von inaktiven tertiären Alkaloiden begleitet.

Die Zusammensetzung des kristallinen Curins wurde 1895 von Boehm [1] zu $C_{18}H_{19}NO_3$ bestimmt. Seine Angaben wurden 1928 von E.Späth, W.Leithe und F.Ladeck [2] bestätigt.

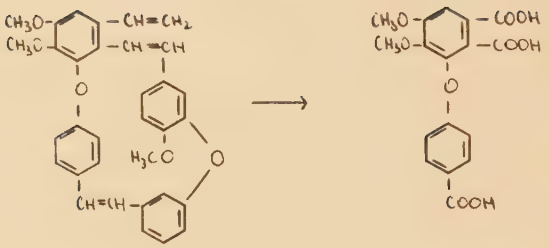
Der Strukturvorschlag von Späth [2] für den O-Methyläther (I), der aus sterischen Gründen unwahrscheinlich ist, wurde von H.King [3] durch Verdoppelung der Summenformel verbessert. E.Späth und K.Kuffner [4] gelangten 1934 auf experimentellem Wege zu der gleichen Ansicht. Sie konnten zeigen, dass das durch doppelten Hofmann'schen Abbau von O-Methylcurin erhaltene Methin (III) bei oxydativem Abbau eine Diphenyläther-tricarbonsäure (IV) liefert, und stellten für das O-Methylcurin die Formel (II) auf.



I

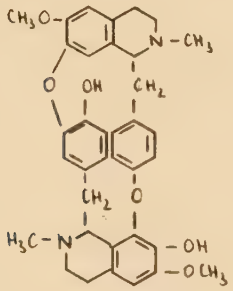


II

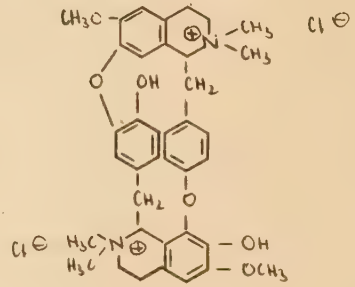


III IV

King [5] konnte schliesslich in mehreren Arbeiten die Struktur des Curins aufklären und zeigen,dass es sich beim Tubocurarin um dessen Di-Methochlorid handelt.



Curin



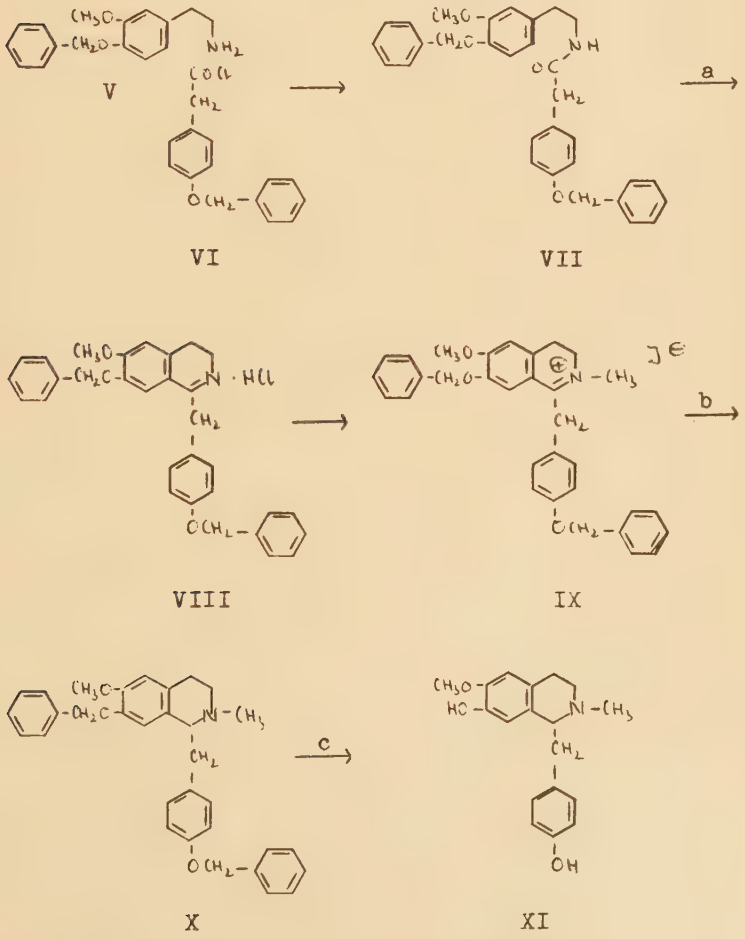
Tubocurarin

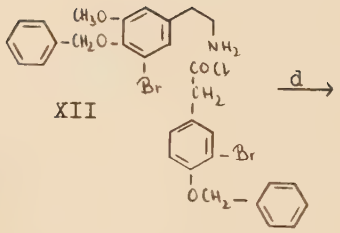
Seit der endgültigen Strukturaufklärung des Tubocurarins durch King [5] bis zum Beginn der eigenen Arbeit sind keine Versuche zu seiner Darstellung bekannt geworden.

II. Rahmen und Ziel

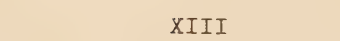
Auf dem im Reaktionsschema I aufgezeigten Wege sollte versucht werden, zu Curin und darüber hinaus zu Tubocurarin zu gelangen.

Reaktionsschema I

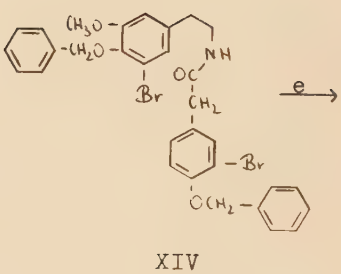




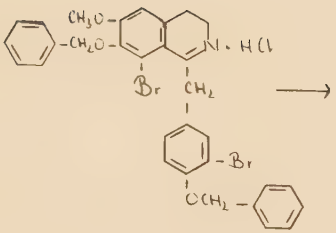
XII



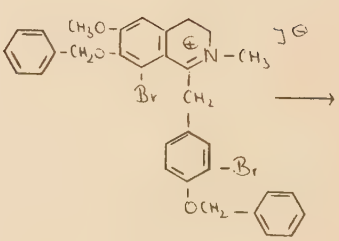
XIII



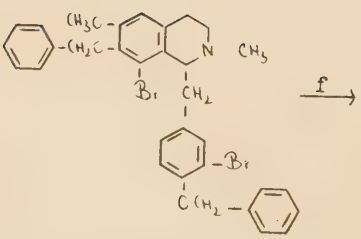
XIV



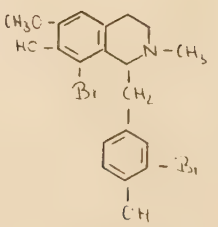
XV



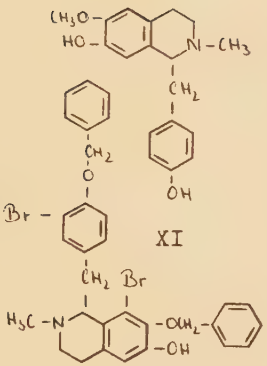
XVI



XVII

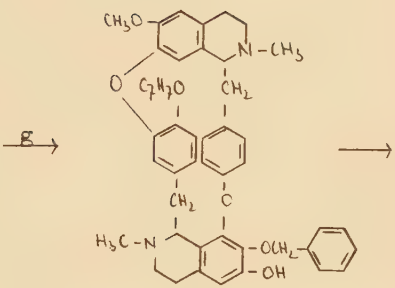


XVIII

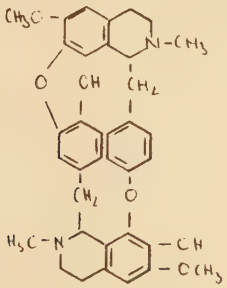


XI

XVII



XIX



XX

Folgende Synthesestufen waren geplant:

a) Das als Ausgangsprodukt erforderliche 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-3.4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-hydrochlorid (VIII) wurde von K.Kratzl und G.Billek [6] bei der Synthese des Alkaloides Coclaurin durch Bischler-Napieralski-Reaktion dargestellt.

b) Reduktion des Methojodids (IX) mit Natriumborhydrid zur N-Methyltetrahydro-isochinolinverbindung (X),wie von W.M.Whaley und C.N.Robinson [7] für andere 3.4-Dihydroisochinolin-methojodide beschrieben.

c) Abspaltung der Benzylgruppen zum bekannten 1-(4'-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XI).

d) Umsetzung der noch nicht beschriebenen Verbindungen (XII) und (XIII), 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthylamin und 3-Brom-4-benzyloxy-phenylacetylchlorid zum Amid (XIV).

e) Ringschluss nach Bischler-Napieralski zur 3.4-Dihydroisochinolinverbindung (XV) und anschliessende Reduktion des Methojodids (XVI) zur N-Methyl-tetrahydro-isochinolinverbindung (XVII).

f) Abspaltung der Benzylgruppen zu (XVIII).

g) Umsetzung der beiden N-Methyl-tetrahydro-isochinolinverbindungen (XI) und (XVII) unter Ullmann-Bedingungen mit anschliessender Entbenzylierung,Methylierung und Quarternierung zum O-Dimethyläther des Tubocurarins.

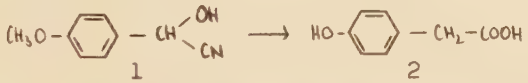
III. Eigene Syntheseversuche

Für die als Ausgangsmaterial benötigte 4-Hydroxy-phenylessigsäure waren schon Synthesen bekannt, deren Ausbeuten jedoch nicht befriedigten.

A) 4-Hydroxy-phenylessigsäure (2)

1) J.Kondo und S.Ueyo [8] erhielten die Verbindung durch gleichzeitige Aetherspaltung, Reduktion und Verseifung von 4-Methoxy-benzaldehyd-cyanhydrin mit einem grossen Ueberschuss an teurer Jodwasserstoffsäure:

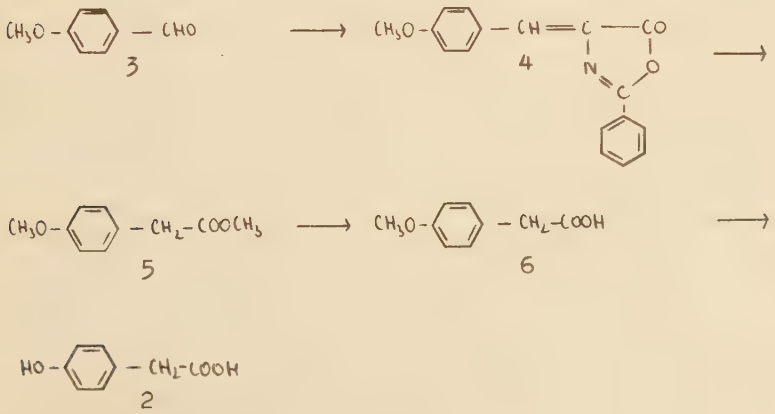
Reaktionsschema II



1 2

2) K.Kratzl und G.Billek [6] synthetisierten 4-Methoxy-phenylessigsäure-methylester (5) aus dem Azlakton (4) des Anisaldehyds (3). Nach Verseifung des Esters und anschliessender Aetherspaltung mit einem Gemisch von Jod- und Bromwasserstoffsäure in Eisessig wird 4-Hydroxy-phenylessigsäure in einer Gesamtausbeute von 26,5 % erhalten.

Reaktionsschema III



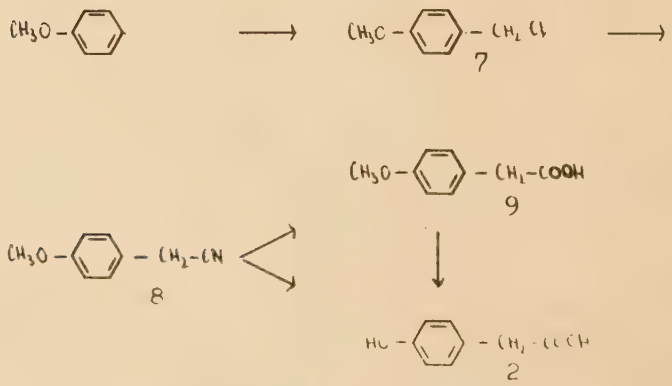
3 4 5 6 2

3) Bei dem in dieser Arbeit gewählten Wege konnte eine höhere Ausbeute erreicht werden:

Das durch Chloromethylierung von Anisol [9] leicht zugängliche Anisylchlorid (7) wird in Gegenwart von Natriumjodid mit Natriumcyanid in siedendem wasserfreiem Butanon umgesetzt. Dabei erhält man in einer Ausbeute von 82.5 % 4-Methoxy-phenylacetonitril (8), was etwa der von J.H.Burckhalter, P.H.Jackson und H.R.Meyer angegebenen Ausbeute [10] entspricht, während die von R.L.Shriner und C.J.Hull [11] beschriebene Methode der Umsetzung von Anisylchlorid mit Natriumcyanid in siedendem Dioxan in der Ausbeute um nahezu das doppelte übertroffen wird. Die Verseifung des Nitrils [12] und daran anschliessende Aetherspaltung nach Kratzl und Billek [6] liefert 4-Hydroxy-phenylessigsäure in einer Gesamtausbeute von 38 %.

Beim Versuch, in einem Arbeitsgang mit einem Gemisch von Jod- und Bromwasserstoffsäure das Nitril (8) zu verseifen und gleichzeitig die Aetherbindung zu spalten, wurde eine schlechtere Ausbeute als beim Umweg über 4-Methoxy-phenylessigsäure erhalten.

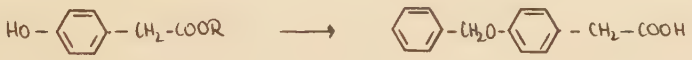
Reaktionsschema IV



B) 4-Benzyloxy-phenylessigsäure (12)

J.W.Corse und Mitarbeiter [13] erhielten 4-Benzyloxy-phenylessigsäure durch Benzylierung des 4-Hydroxy-phenylessigsäureesters (10) und anschliessender Verseifung:

Reaktionsschema V



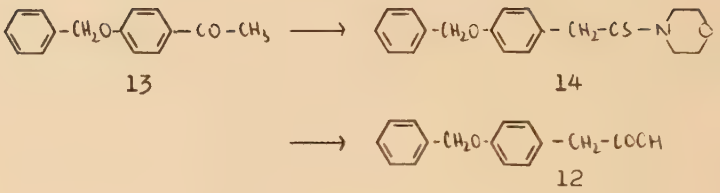
10 12

Die nach den Reaktionsschemata II,III und IV erhaltene 4-Hydroxy-phenylessigsäure lässt sich durch Umkristallisation nur schwierig reinigen.Daher wurde nach einer Möglichkeit gesucht,4-Benzyloxy-phenylessigsäure unter Umgehung der Hydroxystufe zu gewinnen.Dazu erschienen zwei Wege aussichtsreich:

1) Die Synthese von 4-Benzyloxy-phenylessigsäure nach Willgerodt-Kindler wurde von P.Weiss [14] beschrieben.Das durch Benzylieren von dem neuerdings leichter zugänglichen 4-Hydroxy-acetophenon [15] erhaltene 4-Benzyloxy-acetophenon [16] (13) wird durch Kochen mit Morpholin und Schwefel in 4-Benzyloxy-phenylthioacetmorpholid (14) übergeführt,dessen Hydrolyse die Säure ergibt.

Bei der Nacharbeitung dieser Vorschrift wurde gefunden, dass entgegen den Angaben von Weiss [14] eine zusätzliche Reinigung des Thioacetmorpholids zu einer höheren Ausbeute an reinerer Säure führt.So konnten selbst bei grösseren Ansätzen bis zu 170 % der Literaturausbeute erreicht werden, wobei der Schmelzpunkt der umkristallisierten Säure noch um 3° höher lag.

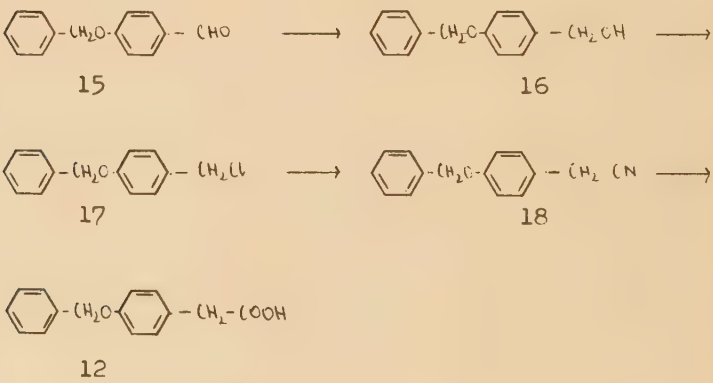
Reaktionsschema VI



13 14 12

2) Auf einfachere Weise lässt sich 4-Benzyloxy-phenyl-essigsäure in einer Gesamtausbeute von 64 % auf folgendem Weg darstellen :

Reaktionsschema VII



15 16 17 18 12

R.S.Shelton und Mitarbeiter [17] erhielten durch Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion von 4-Benzyloxy-benzaldehyd (15) den zugehörigen Alkohol (16).

Durch Reduktion des Aldehyds mit Natrium- oder Kalium-borhydrid konnte die Ausbeute an 4-Benzyloxy-benzylalkohol (16) erhöht werden.

Mehrfach substituierte Benzylchloride setzen sich mit Natriumcyanid nur schwierig und in schlechter Ausbeute zu den zugehörigen Nitrilen um. Wird die Reaktion in Alkohol als Lösungsmittel durchgeführt, dann erhält man als Nebenprodukt meistens noch den entsprechenden Alkyläther [18].

Auf Grund einer Arbeit von J.B.Conant und R.E.Hussey [19], die die Kinetik der Umsetzung von Benzylchloriden mit anorganischen Jodiden in wasserfreiem Aceton untersuchten, wurde nun wegen der grösseren Reaktivität der Benzyljodide versucht, ohne vorübergehende Isolierung der Benzyljodidstufe dieses direkt im Reaktionsgemisch mit überschüssigem Natriumcyanid umzusetzen, da bei der Umsetzung von (17) in Benzol mit wässriger Natriumcyanidlösung analog der Vorschrift von Burckhalter und Mitarbeitern [10] für Anisylchlorid über 95 % an Ausgangsmaterial zurückerhalten werden.

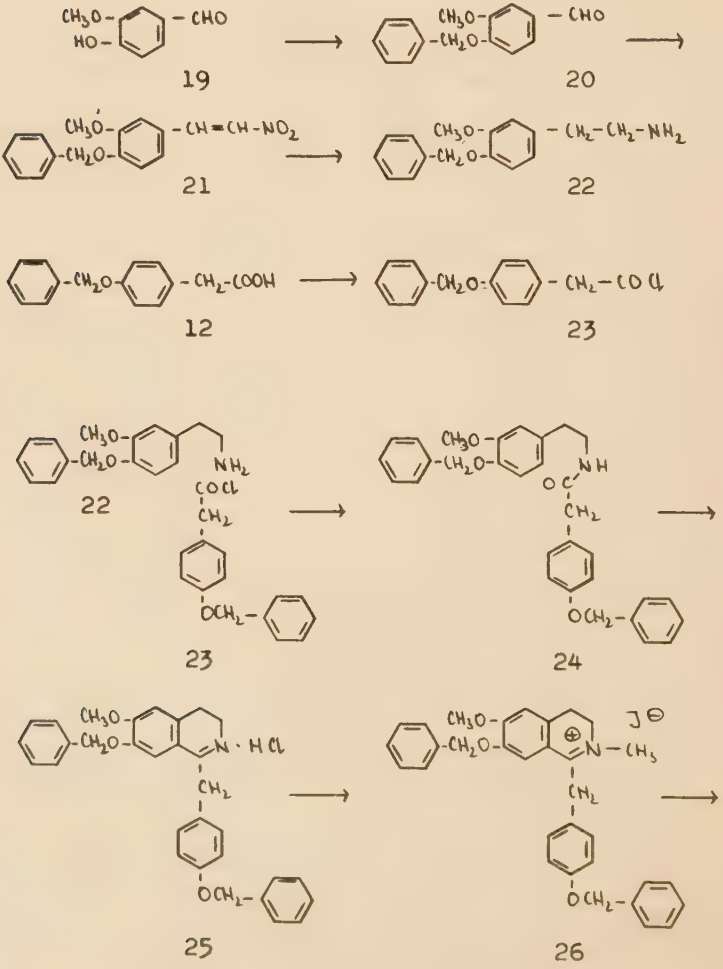
Durch mehrstündiges Kochen von 4-Benzyloxy-benzylchlorid (17) mit Natriumjodid und überschüssigem Natriumcyanid in wasserfreiem Butanon wurde in einer Ausbeute von 88 % das von M.Tomita, K.Nakaguchi und S.Takagi [20] beschriebene 4-Benzyloxy-phenylacetonitril (18) erhalten, dessen Verseifung nach Angaben der Autoren zu 4-Benzyloxy-phenylessigsäure (12) führt.

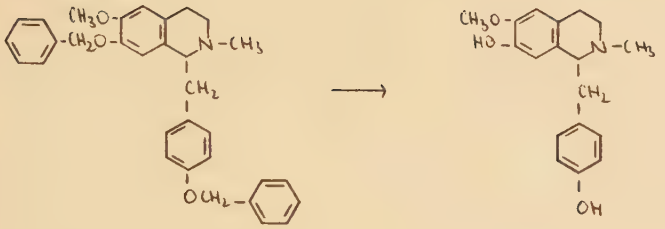
Bei der Verseifung grösserer Mengen an Nitril musste jedoch die angegebene Verseifungsdauer nicht unbedeutend erhöht werden.

C) 1-(4'-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (27)

Die Synthese wurde über teilweise bekannte Zwischenstufen auf folgendem Wege erreicht :

Reaktionsschema VIII





27 28

Vanillin (19) wird durch Benzylieren mit Benzylchlorid in Benzylvanillin (20) übergeführt [21]. Das daraus durch Umsetzung mit Nitromethan erhaltene ω-Nitrostyrol (21) [22] wird nach J.Finkelstein [21] durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (22) übergeführt. Die vom Autor angegebene Ausbeute konnte trotz Abänderung der Zersetzung nach der Methode von V.M.Mícovíc und M.L.Mihailović [23] nicht erreicht werden.

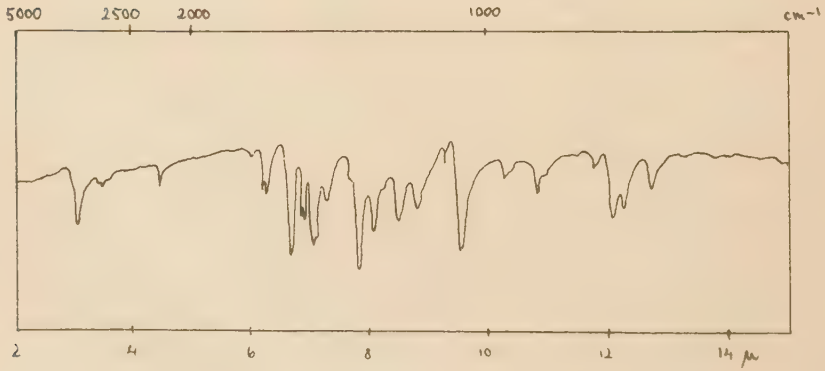
Das nach J.B.Cohen und H.W.Dudley [24] dargestellte 4-Benzyloxy-phenylacetylchlorid (23) wird nach den Angaben von Kratzl und Billek [6] mit dem Phenyläthylamin (22) zum Amid (24) kondensiert. Der Ringschluss mit Phosphorpentachlorid in absolutem Chloroform liefert das 3.4-Dihydro-isochinolinhydrochlorid (25).

Bei kleineren Ansätzen wurde dabei das von Kratzl und Billek beschriebene Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 160 - 162° erhalten, bei grösseren vorwiegend das von D.A.Kidd und J.Walker [25] beschriebene mit einem Schmelzpunkt von 198-200°. Ausserdem wurde beobachtet, dass sich die Modifikation mit dem tieferen Schmelzpunkt nach längerem Stehen in die mit dem höheren umwandelt.

Die von Kratzl und Billek [6] beschriebene Modifikation bildet bei der Umsetzung mit Methyljodid in Gegenwart von Natriumäthylat das Methojodid (26) mit einem Schmelzpunkt von 141 - 142°,einem Erstarrungspunkt von ca.150° und einem zweiten Schmelzpunkt von 190 - 192°,wie es von Kidd und Walker [25] erhalten wurde.

Bei der Reduktion des Methojodids (26) mit Natriumborhydrid unter den Bedingungen,wie sie von Whaley und Robinson [7] für ähnliche Verbindungen angegeben wurden,entsteht die N-Methyl-tetrahydro-isochinolinverbindung (27),die nach Abspaltung der Benzylgruppen mit Salzsäure im Stickstoffstrom das bekannte dl-N-Methyl-coclaurin (28) [25,26] liefert.

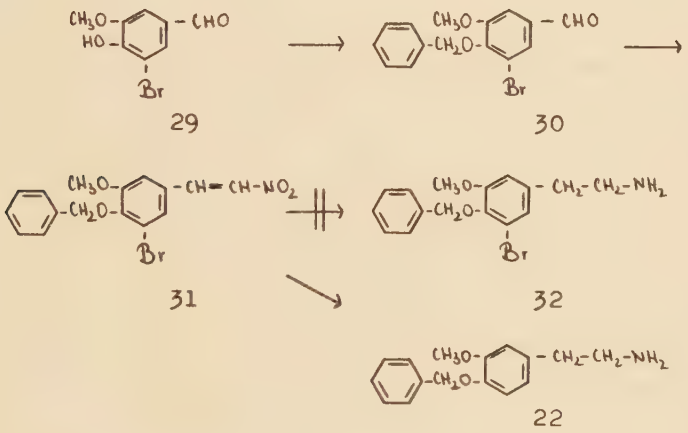
Infrarot-Spektrum von
1-(4'-Benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-
7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (27)



D) Versuche zur Darstellung von
3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthylamin (32)

1) Die gewünschte Verbindung sollte auf folgendem Wege synthetisiert werden :

Reaktionsschema IX

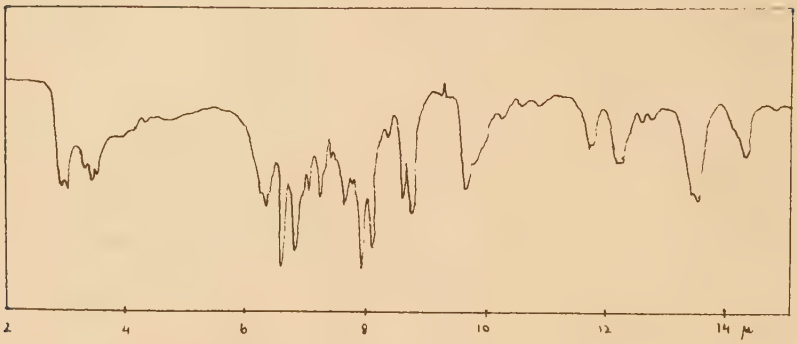


Das durch Bromieren von Vanillin gewonnene 5-Bromvanillin (29) [27] gibt bei der Benzylierung mit Benzylbromid die O-Benzylverbindung (30),während die Benzylierung mit Benzylchlorid [28] zu unbefriedigenden Ergebnissen führt.Die weitere Umsetzung mit Nitromethan gibt das ω-Nitrostyrol (31).

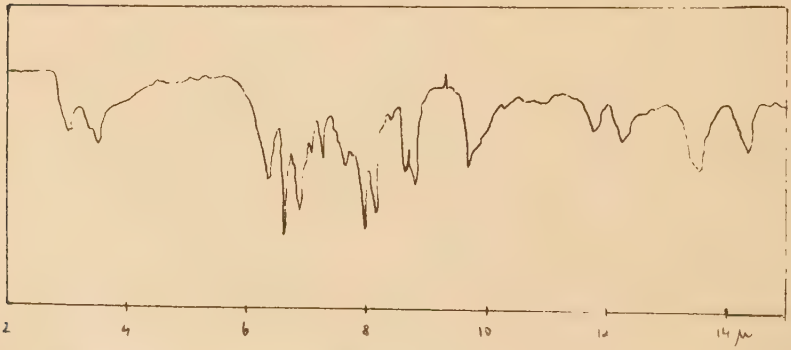
Die Reduktion des Nitrostyrols mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog den Angaben von Finkelstein [21] für die bromfreie Verbindung,ergibt jedoch in mässiger Ausbeute unter Bromabspaltung das bromfreie Amin (22),wie durch Mischschmelzpunkt und Vergleich der Infrarotspektren gezeigt werden konnte.

Infrarot-Spektren

1) 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin



2) Durch Reduktion von (31)

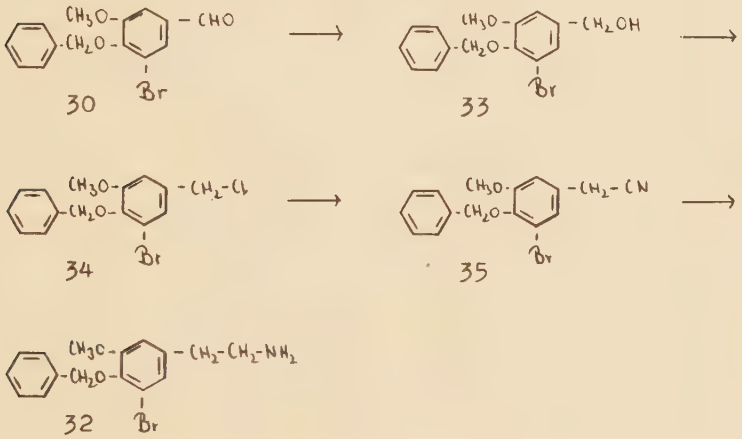


Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid bei -70° führte ebenfalls in schlechter Ausbeute zum bromfreien Amin, während bei der Reduktion mit der theoretischen Menge an Lithiumaluminiumhydrid bei -70° nur noch Schmieren erhalten wurden, aus denen weder durch Hochvakuum-Destillation noch über das Pikrat das gewünschte Amin isoliert werden konnte.

Bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Aether nach der Soxhlet-Methode wurden keine besseren Ergebnisse erzielt.

2) Da sich Nitrile unter schonenderen Bedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Aminen reduzieren lassen,sollte nunmehr versucht werden,das Amin (32) auf folgendem Wege zu erhalten:

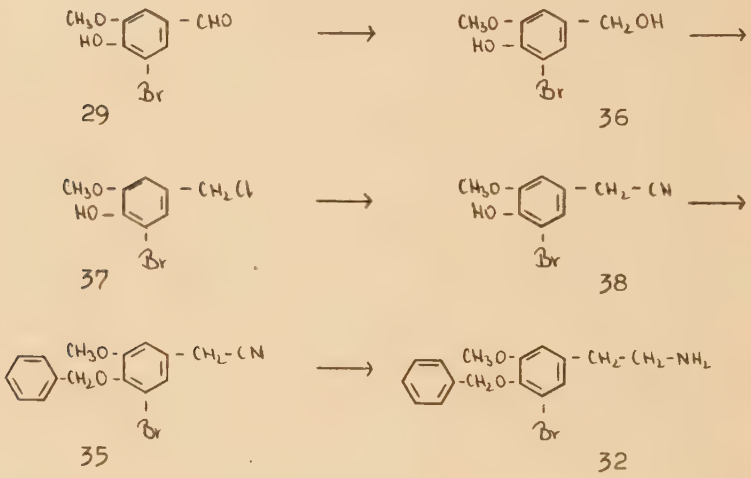
Reaktionsschema XII



Durch Reduktion von 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd (30) mit Natrium- oder Kaliumborhydrid in Methanol konnte in ausgezeichneter Ausbeute der zugehörige Alkohol (33) erhalten werden.Versuche,aus dem Alkohol das entsprechende Benzylchlorid (34) und daraus durch Umsetzung mit Natriumjodid und Natriumcyanid 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-bromphenylacetonitril (35) darzustellen,blieben erfolglos.Nach Einleiten von Chlorwasserstoff bei 0° in die Lösung des Benzylalkohols (33) in Aether bis zur Sättigung blieb nach der weiteren Aufarbeitung ein braunes Oel zurück,aus dem das gewünschte Benzylchlorid (34) nicht isoliert werden konnte, da beim Versuch der Hochvakuumdestillation Verharzung eintrat.Bei der sofortigen Umsetzung des Rohprodukts mit Natriumjodid und Natriumcyanid in Butanon wurden stets braune Schmieren erhalten.

3) Im folgenden Synthesegang wurde an Stelle des O-Benzyläthers (30) direkt 5-Bromvanillin (29) eingesetzt,da hierbei die zu erwartenden Schmelzpunkte höher liegen mussten :

Reaktionsschema XIII



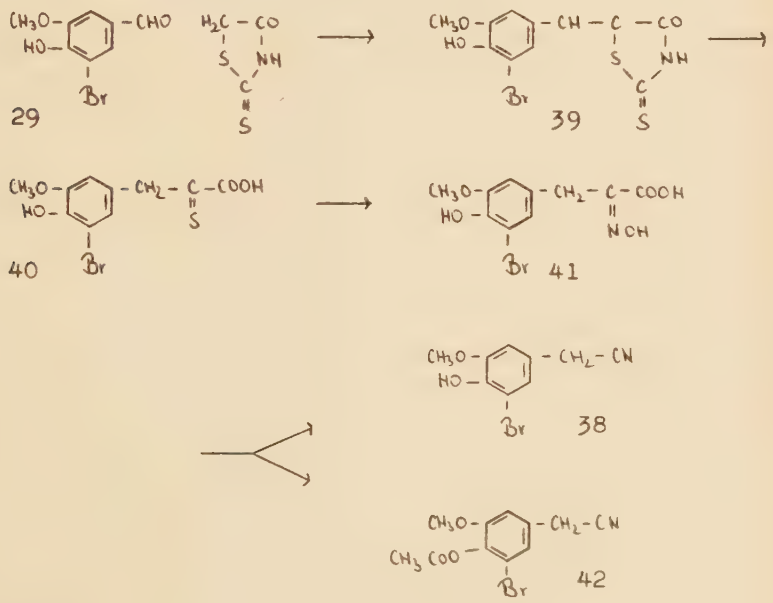
Durch Reduktion von 5-Bromvanillin (29) in verdünnter Natronlauge mit Natriumborhydrid erhält man 5-Bromvanillylalkohol (36) [30].Durch Einleiten von Chlorwasserstoff bei 0° bis zur Sättigung in dessen benzolische Lösung und Eingengen bis zur Trockne bei Zimmertemperatur und im Stickstoffstrom blieb 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzylchlorid (37) als weisse Kristallmasse zurück.Die Verbindung,die unter Stickstoff aus Ligroin umkristallisiert werden kann,bildet feine farblose Nädelchen,die sich mit Spuren von Alkali (aus dem Filtrierpapier oder der Haut) sofort tief rot färben.

Die weitere Umsetzung zum Benzylcyanid (38) misslang, da beim Zusetzen von Natriumcyanid zu der Lösung des Benzylchlorids (37) in trockenem Butanon sofort unter Rotfärbung Verharzung eintrat.

Auch aus der Umsetzung mit Silbercyanid liessen sich keine definierten Produkte fassen.

4) Zur Darstellung von 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenylacetonitril (38) war noch eine andere Möglichkeit gegeben, nämlich die Methode der Ueberführung von Aldehyden in die nächsthöhere Carbonsäure nach Ch.Gränacher [31] :

Reaktionsschema XIV



Durch Umsetzen von 5-Bromvanillin mit Rhodanin [32] in Eisessig in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat liess sich 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzyliden-rhodanin (39)

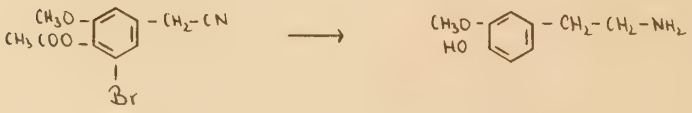
darstellen,das schon auf anderem Wege erhalten worden war [33]. Durch Kochen mit Natronlauge wird α-Thioketo-β-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-brenztraubensäure (40) in fast quantitativer Ausbeute erhalten,die mit Hydroxylamin in α-Oximino-β-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-brenztraubensäure (41) übergeführt wird.

Diese Verbindung liess sich nicht analysenrein darstellen,da bei der Umkristallisation aus Wasser unter Abspaltung von Kohlendioxyd und Wasser nach Analyse und Infrarot-Spektrum 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenylacetonitril (38) gebildet wird.

Durch Kochen mit Acetanhydrid entsteht 3-Methoxy-4-acetoxy-5-brom-phenylacetonitril (42).

Bei der Reduktion des Nitrils (42) mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran konnte jedoch nur wenig des schon von G.Hahn und K.Stiehl [34] beschriebenen 3-Methoxy-4-hydroxy-β-phenyläthylamins (43) als Pikrat isoliert werden,wie durch Mischschmelzpunkt gezeigt werden konnte. Es wurde also wieder das Brom aus dem Kern eliminiert :

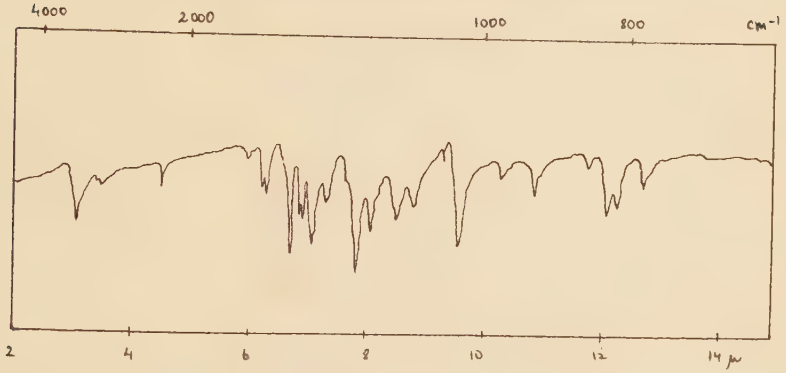
Reaktionsschema XV



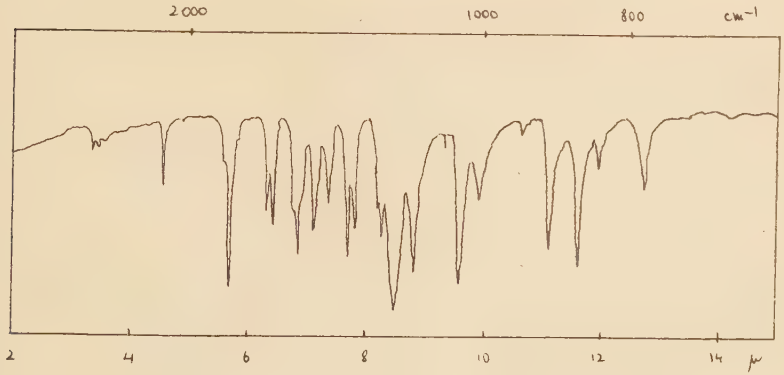
42 43

Infrarot - Spektren

1) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenylacetonitril

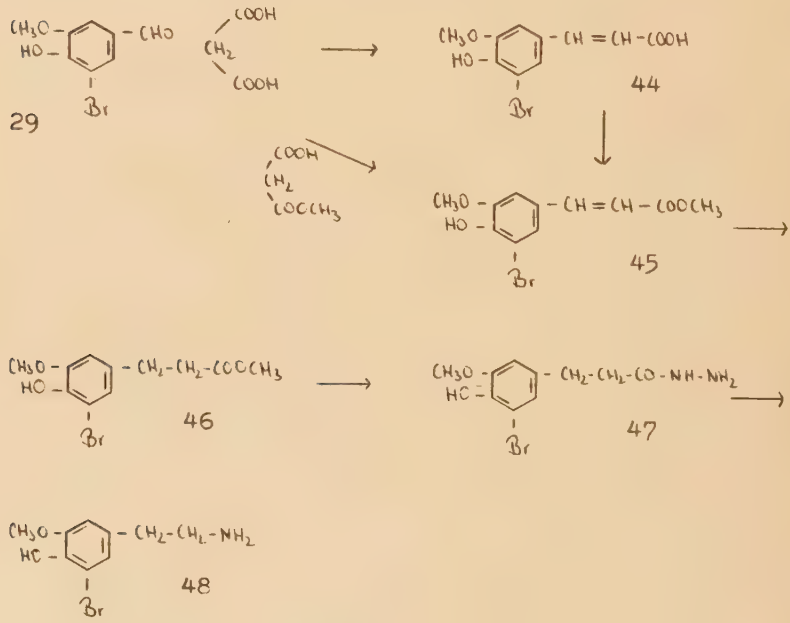


2) 3-Methoxy-4-acetoxy-5-brom-phenylacetonitril



5) Eine weitere Synthesemöglickeit für 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-β- phenyläthylamin (48) sollte auf folgende Weise gegeben sein :

Reaktionsschema XVI



Durch Umsetzung von 5-Bromvanillin (29) mit Malonsäure in Pyridin / Piperidin wurde 5-Bromferulasäure [35,36], (3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure) erhalten (44), die nach Veresterung den Methylester (45) ergab. Dieser Methylester konnte auch in einem Arbeitsgang durch Knoevenagl-Kondensation von 5-Bromvanillin mit Malonsäuremonomethylester nach der von A.Galat [37] angegebenen Methode dargestellt werden.

Durch katalytische Hydrierung mit Platindioxyd nach Adams in absolutem Methanol konnte der entsprechende Hydroferulasäureester (46) erhalten werden,der Kristalle von angenehmem Geruch bildet.Durch Umsetzen mit Hydrazinhydrat in Aethanol wurde 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydroferulasäure-hydrazid in einer Gesamtausbeute von 66 % erhalten.

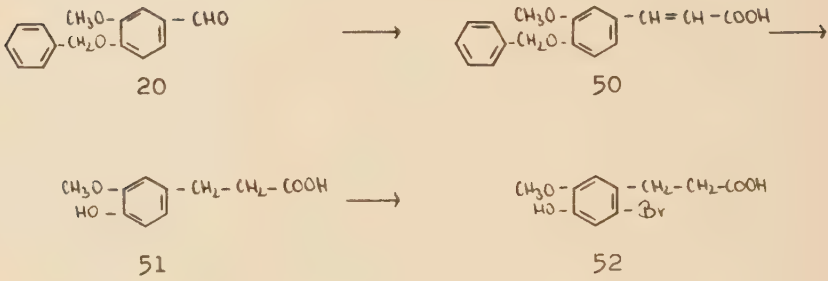
Der Versuch eines Curtius-Abbaus lieferte jedoch nur braune Schmieren,aus denen kein Amin isoliert werden konnte. Dies dürfte in erster Linie auf die Anwesenheit der freien Hydroxylgruppe zurückzuführen sein,da bekannt ist,dass sich Hydroxysäuren nicht ohne weiteres dem Curtius-Abbau unterwerfen lassen.

5-Bromhydroferulasäure (49) wurde von Whaley und Mitarbeitern [35] in einer Ausbeute von 28 % durch Reduktion von 5-Bromferulasäure (44) mit Natriumamalgam in alkalischer Lösung dargestellt :

Reaktionsschema XVII

Durch Bromieren von Hydroferulasäure (51),die durch katalytische Hydrierung von Benzylferulasäure (50) mit Palladium-Bariumsulfat zugänglich ist [38],erhält man vorwiegend 6-Bromhydroferulasäure (52),wie Whaley und Mitarbeiter [35] zeigen konnten :

Reaktionsschema XVIII

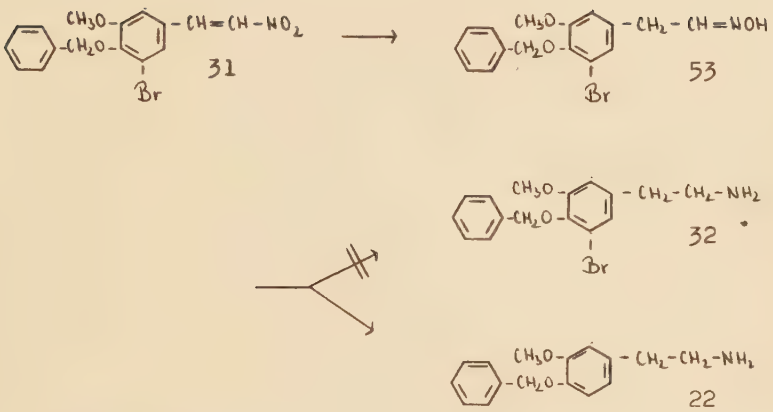


6) Wie im Reaktionsschema XVII gezeigt wurde, lässt sich 5-Bromhydroferulasäure (49), wenn auch in schlechter Ausbeute, durch Reduktion mit Natriumamalgam aus 5-Bromferulasäure darstellen. Demnach erweist sich das in 5-Stellung befindliche Brom als einigermassen stabil gegenüber Natriumamalgam als Reduktionsmittel.

Daher wurde nun versucht, das gewünschte Amin (32) in Analogie zu der Vorschrift von S. Kobayashi [29] für die bromfreie Verbindung, 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (22) aus dem zugehörigen Oxim darzustellen.

Durch Reduktion des ω-Nitrostyrols (31) mit Zinkstaub in einem Gemisch von Eisessig und Aethanol unter Eiskühlung wurde in guter Ausbeute 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-bromphenylacetaldoxim (53) erhalten. Das Oxim ist in saurer Lösung ziemlich unbeständig, so dass die filtrierte Reaktionslösung nach Verdünnen mit Wasser sofort ausgeäthert werden muss, da schon bei kurzem Stehen an der Luft Dunkelfärbung eintritt, was die Reinigung des an sich schwer umkristallisierbaren Oxims erschwert.

Reaktionsschema XIX



Bei der Reduktion des Oxims (53) mit überschüssigem Natriumamalgam unter Eiskühlung in einem Gemisch von Eisessig und Aethanol wurde jedoch überraschenderweise in schlechter Ausbeute wiederum das bromfreie Amin (22) erhalten,was durch Mischschmelzpunkt der Hydrochloride bewiesen werden konnte.

Oxime lassen sich bekanntlich nur mit einem Ueberschuss Lithiumaluminiumhydrid und längerer Reaktionszeit zu den entsprechenden Aminen reduzieren,während die selektiven Alkaliborhydride wirkungslos sind.Da sich jedoch in den vorhergegangenen Versuchen gezeigt hatte,dass das Brom schon bei sehr tiefen Temperaturen aus dem Kern eliminiert wird, wurden keine weiteren Versuche angestellt,das Oxim auf diesem Wege in das Amin zu überführen.

Bei der katalytischen Reduktion des Oxims in absolutem oder wässrigen Alkohol mit Raney-Nickel wurde unter Normaldruck 1 Mol,beim Erwärmen auf 50° weitere 0.8 Mol Wasserstoff aufgenommen.Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde

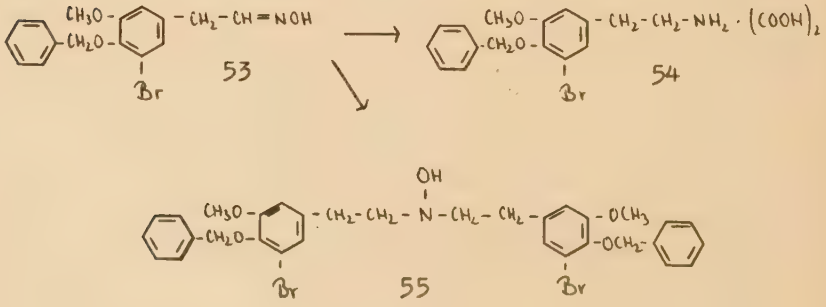
das nach Ammoniak riechende Solvens abdestilliert.Aus den im Kolben zurückbleibenden Schmieren konnte jedoch kein Amin erhalten werden.

7) B.Reichert und W.Koch [39] hatten jedoch gezeigt,dass bei der katalytischen Reduktion von Oximen mit Platin in Gegenwart von wasserfreier Oxalsäure diese zu Aminen und sekundären Hydroxylaminen reduziert werden können.

Bei der Anwendung dieser Methode konnte tatsächlich aus dem Oxim (53) in einer Ausbeute von ca.50 % 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthylamin-oxalat (54) neben ca. 10 % Bis-[β -(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)- äthyl]-hydroxylamin (55) erhalten werden.

Die beiden Verbindungen lassen sich gut voneinander trennen,da das Aminoxalat (54) in heissem Wasser löslich ist, während das Hydroxylamin (55) im unlöslichen Rückstand verbleibt,aus dem es mit heissem Isopropanol ausgezogen werden kann :

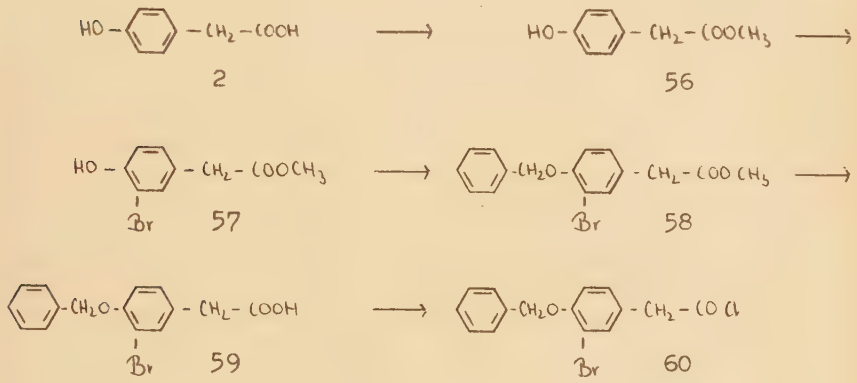
Reaktionsschema XX



E) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylacetylchlorid (60)

Die Synthese dieser Verbindung wurde auf folgendem Wege durchgeführt :

Reaktionsschema XXI



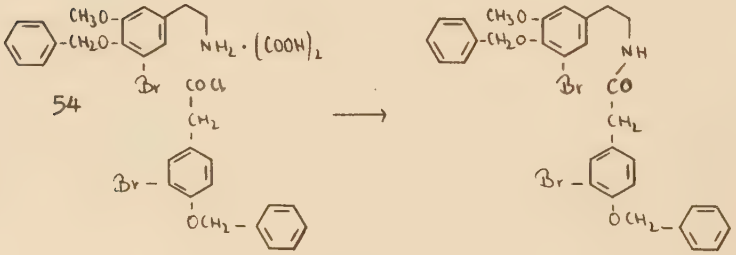
Der durch Veresterung von 4-Hydroxy-phenylessigsäure (2) erhaltene Methylester (56) wird nach Kondo und Ueyo [8] zur 3-Bromverbindung (57) bromiert. Nach Benzylierung mit Benzylchlorid und anschliessender Verseifung des Methylesters (58) erhält man 3-Brom-4-benzyloxy-phenylessigsäure (59) in einer Gesamtausbeute von 67 %.

Die Säure lässt sich durch Einwirkung von Thionylchlorid in der Kälte in das Säurechlorid (60) überführen.

F) N-[2-(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-3'-brom-4'-benzyloxy-phenylacetamid (61)

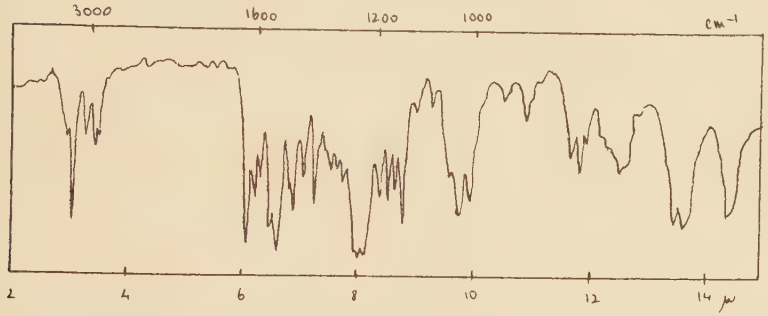
Durch Kondensation von 3-Brom-4-benzyloxy-phenylacetylchlorid (60) mit 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthylamin-oxalat (54) in absolutem Chloroform in Gegenwart von absolutem Triäthylamin wurde das Amid (61) in einer Ausbeute von 80 % erhalten:

Reaktionsschema XXII

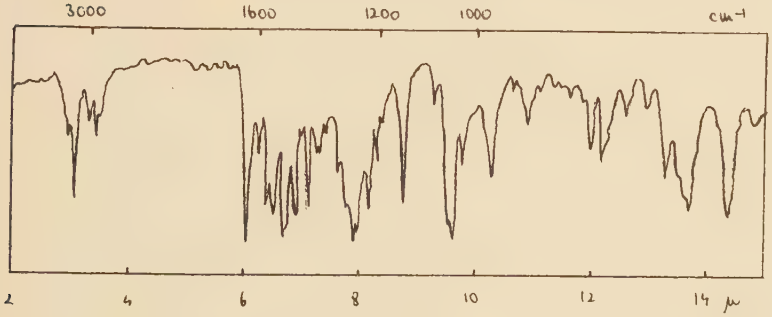


Infrarot - Spektren

1) N -[2-(3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-äthyl]-
4'-benzyloxy-phenylacetamid (24)



2) N-[2-(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-
3'-brom-4'-benzyloxy-phenylacetamid (61)



IV. Diskussion der Versuchsergebnisse

Die angegebenen Darstellungsmethoden für 4-Hydroxy- und 4-Benzyloxy-phenylessigsäure führen zu besseren Ausbeuten als die bislang bekannten und lassen sich ohne weiteres auch in grösseren Ansätzen durchführen.

Beim Versuch der Synthese von 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthylamin traten nicht vorhergesehene Schwierigkeiten auf, da bei der Reduktion des ω-Nitrostyrols mit Lithiumaluminiumhydrid auch bei tiefen Temperaturen das Brom aus dem Kern eliminiert wurde. Das Lithiumaluminiumhydrid kann auch nicht durch die milderen Alkaliborhydride ersetzt werden, da diese die Nitrogruppe nicht angreifen.

Nitrile lassen sich jedoch unter schonenderen Bedingungen mit der theoretischen Menge Lithiumaluminiumhydrid zu Aminen reduzieren. Aus dem synthetisierten 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzylalkohol liess sich jedoch das entsprechende Phenylacetonitril nicht darstellen. Dasselbe ergab sich bei der Umsetzung von 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzylchlorid mit Natriumcyanid. Das schliesslich erhaltene 3-Methoxy-4-acetoxy-5-brom-phenylacetonitril ergab jedoch bei der Reduktion wieder bromfreies Amin. Es zeigte sich somit, dass das gewünschte Amin nicht durch Synthesewege zu gewinnen war, bei denen Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid unumgänglich waren.

Um 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-β-phenyläthylamin über einen Curtius-Abbau zu synthetisieren, wurde aus 5-Bromvanillin durch Knoevenagl-Kondensation der entsprechende Zimtsäureester dargestellt, der nach katalytischer Hydrierung in 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydroferulasäure-hydrazid übergeführt wurde. Der Curtius-Abbau führte jedoch nicht zum Ziel, da, vermutlich durch die Anwesenheit der freien Hydroxylgruppe bedingt, andere Produkte entstanden, die nicht weiter untersucht wurden, da sich kein Amin isolieren liess.

Da von anderer Seite gezeigt wurde,dass sich 5-Brom-ferulasäure,wenn auch in schlechter Ausbeute,mit Natrium-amalgam zu 5-Bromhydroferulasäure reduzieren liess,das Brom gegenüber diesem Reduktionsmittel also einigermassen stabil zu sein schien,wurde das synthetisierte 3-Methoxy-4-benzyl-oxy-5-brom-phenylacetaldoxim der Reduktion mit Natriumamal-gam unterworfen,wobei jedoch wieder das Brom aus dem Kern eliminiert wurde.

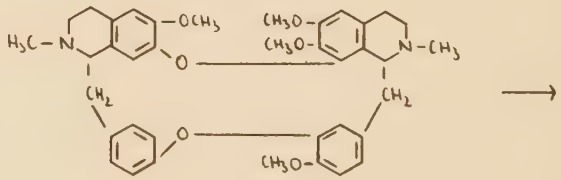
Als letzter aussichtsreicher Weg blieb noch die katalytische Hydrierung des Oxims,da bei dieser Methode,wie die glatt durchzuführende Hydrierung des 5-Brom-ferulsäure-methylesters zeigte,das Brom nicht angegriffen wurde.Tatsächlich wurde dann aus dem Oxim neben wenig sekundärem Hydroxylamin das gewünschte Amin als Oxalat erhalten.

Aus 4-Hydroxy-phenylessigsäure wurde 3-Brom-4-benzyloxy-phenylessigsäure synthetisiert,deren Säurechlorid bei der Umsetzung mit 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthyl-amin das Amid,N-[2-(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-3'-brom-4'-benzyloxy-phenylacetamid, ergab.

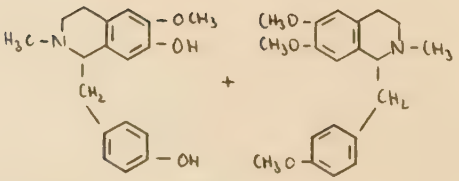
V. Bekannt gewordene Syntheseversuche

Während der Durchführung der Arbeit erschienen Publikationen von H.Kondo,H.Kataoka und K.Kigasawa [41],sowie H.Kataoka [42],die im folgenden kurz wiedergegeben werden :

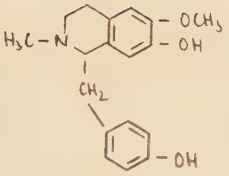
H.Kondo und Mitarbeiter [41] erhielten durch Spaltung des Alkaloides Isotetrandrin (I) mit Natrium in flüssigem Ammoniak zwei Bruchstücke,eine phenolische Base (II) und eine nichtphenolische (III).Durch Bromieren der Base (III) wurde die Dibromverbindung (IV),1-(3'-Brom-4'-methoxy-benzyl)-6.7-dimethoxy-8-brom-N-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin,erhalten,aus der bei der Ullmann-Reaktion mit (II) zunächst keine definierten Produkte erhalten werden konnten.H.Kataoka [42] konnte jedoch wenig später unter abgeänderten Versuchsbedingungen auf papierchromatographischem Wege O-Dimethylcurin (V) nachweisen:



I

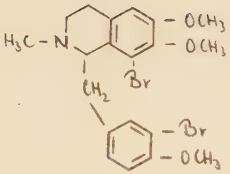


II III

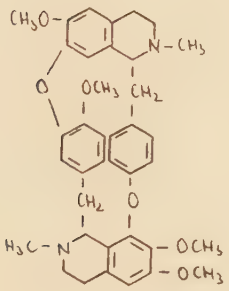


II

+



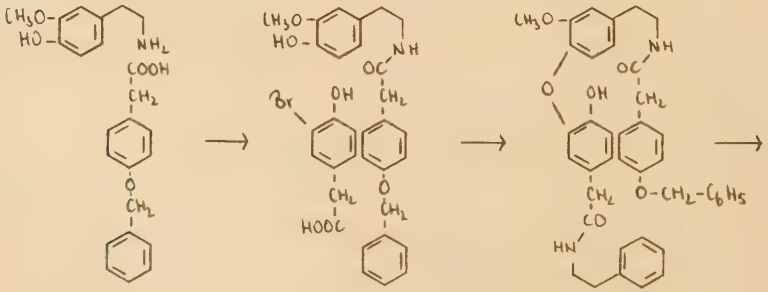
IV



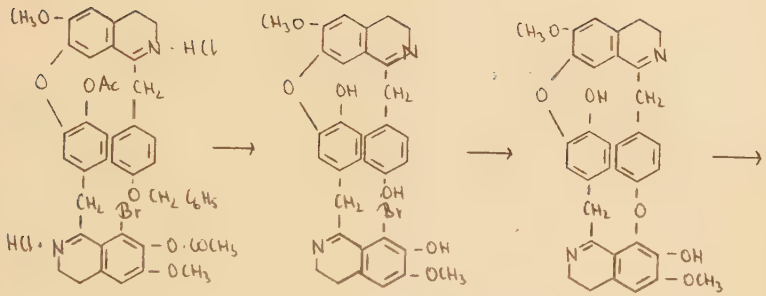
V

Vor kurzem erschien eine Kurzmitteilung von N.A.Preobrashenski und Mitarbeitern [43] über die Totalsynthese des Tubocurarins, die jedoch keine experimentellen Vorschriften enthält und ausserdem auf anderem Wege durchgeführt wurde:

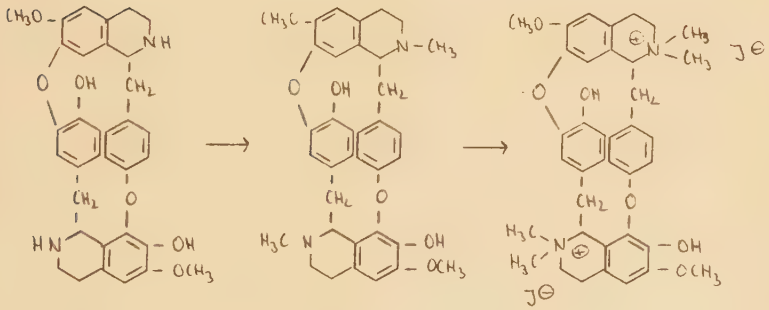
Die Kondensation von β-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-äthylamin mit 4-Benzyloxy-phenylessigsäure führt zu β-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-4'-benzyloxy-phenyl-acetamid (I), das mit 3-Brom-4-hydroxy-phenylessigsäuremethylester β-[3'-Methoxy-4-(2''-hydroxy-5''-carbäthoxymethyl-phenoxy)-phenyl]-4'-benzyloxy-phenylacetamid gibt. Die nach Verseifung erhaltene freie Säure bildet mit β-(3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-äthylamin das Amid (II). Das Diacetylderivat wird der Bischler-Napieralski-Reaktion unterworfen und gibt das Di-Hydrochlorid (III). Nach Abspaltung der Benzylgruppen wird der Aetherring zu (V) geschlossen. Bei der nachfolgenden Reduktion werden drei isomere Norchondropholine (VI) erhalten. Die nach Methylierung entstandenen di-tertiären Basen (VII) geben bei der Umsetzung mit Methyljodid vier Methojodide, von denen dasjenige mit dem höchsten Schmelzpunkt mit natürlichem Tubocurarin identisch ist :



I II



III IV V



VI VII

VI. Beschreibung der Versuche

1) 4-Methoxy-phenylacetonitril (8)

Zu einer siedenden Suspension von 21 g (0.15 Mol) Natriumjodid und 23.8 g (0.6 Mol) Natriumcyanid in 80 ml trockenem Butanon gibt man unter Rühren innerhalb 30 Minuten 23.4 g (0.15 Mol) Anisylchlorid [9].10 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzen, nach dem Abkühlen in 300 ml Eiswasser eingiessen und ausäthern. Die ätherische Lösung wird zur Entfernung von Butanon mehreremals mit Wasser geschüttelt und dann über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Aethers erhält man neben einem kleinen Vorlauf von Butanon 18.35 g Nitril.

Kp_{14} :151 -153°
Ausbeute: 18.35 g (82.5 % d.Th.)

2) 4-Methoxy-phenylessigsäure (9)

Die Verseifung des Nitrils (8) nach Pschorr und Mitarbeitern [12] gibt eine Ausbeute von 80 % d.Th.

3) 4-Hydroxy-phenylessigsäure (2)

Durch Aetherspaltung von (9) mit einem Gemisch von Jod- und Bromwasserstoffsäure in Eisessig nach Kratzl und Billek [6] in einer Ausbeute von 70 % d.Th. erhältlich.
Die Säure zeigt keine Schmelzpunktsdepression mit der nach Reaktionsschema III dargestellten Verbindung.

4) 4-Hydroxy-phenylessigsäure (2)
Aetherspaltung und Verseifung in einem Schritt.

31.4 g (0.2 Mol) 4-Methoxy-phenylacetonitril (8),90 ml 48 prozentige Bromwasserstoffsäure und 20 ml Jodwasserstoffsäure (d=1.6) werden nach Zusatz von ca.1 g rotem Phosphor 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt.Nach dem Abkühlen wird mit 500 ml Wasser versetzt und mit insgesamt 200 ml Aether ausgeschüttelt.Nach Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat wird das Solvens abdestilliert.Der mit Kristallen durchsetzte braune Rückstand wird mit 25 ml Toluol versetzt und unter Durchleiten von Luft zur Trockne eingedampft.Nach nochmaligem Zusatz von 25 ml Toluol wird der kristalline Rückstand nach Einengen im Vakuum zweimal aus Aether - Petroläther umkristallisiert.

Schmp. : 148 - 150°
Ausbeute: 11.0 g (36 % d.Th.)

5) 4-Benzyloxy-phenylthioacetmorpholid (14)

22.6 g (0.1 Mol) 4-Benzyloxy-acetophenon [16] werden mit 13.1 g (0.15 Mol) Morpholin und 4.8 g (0.15 Mol) Schwefel 10 Stunden unter Rückfluss gekocht.Nach Abkühlen wird in der Siedehitze bis zur Lösung mit 90 prozentigem Aethanol versetzt.Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt und die gelbbraunen Kristallmassen aus verdünntem Aethanol umkristallisiert.

Schmp. : 118 - 119°
Ausbeute: 23.6 g (72 % d.Th.)

6) 4-Benzyloxy-phenylessigsäure (12)
vergl.Weiss [14]

37.2 g (0.1 Mol) 4-Benzyloxy-phenylthioacetmorpholid (14) werden mit 450 ml 10 prozentiger Kalilauge 18 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt.Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 2n - Schwefelsäure angesäuert,der Niederschlag abgesaugt,mit Wasser bis zur Säurefreiheit des Waschwassers gewaschen und nach dem Trocknen aus Benzol - Ligroin (50 - 70°) umkristallisiert.

Schmp. : 117 - 118° (Lit.113 - 114°)
Ausbeute: 16.2 g (67 % d.Th.,172 % d.Lit.)

7) 4-Benzyloxy-benzylalkohol (16)
Reduktion mit Kaliumborhydrid

Die Lösung von 10.6 g (0.05 Mol) 4-Benzyloxy-benzaldehyd [4] in 100 ml Aethanol wird unter Rühren bei +50° portionenweise mit insgesamt 1.51 g (0.025 Mol + 20 %) Kaliumborhydrid versetzt.Unter Rühren eine Stunde bei dieser Temperatur halten und nach dem Abkühlen in 250 ml Eiswasser eingiessen.Die ausgefallenen Flocken werden abgesaugt,mit Eiswasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Ligroin (80-90°) umkristallisiert.: Ausbeute: 10.2 g (95.5 % d.Th.)

Schmp. : 86 - 87° (Lit.86 - 87°)

Bei einem grösseren Ansatz (0.5 Mol) wird wie folgt aufgearbeitet: das abgesaugte Produkt wird in heissem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und in einem vorgewärmten Scheidetrichter vom festgehaltenen Wasser abgetrennt.Nach Abkühlen der Tetrachlorkohlenstofflösung wird der Alkohol abgesaugt und nochmals aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert.

8) 4-Benzyloxy-benzylalkohol (16)
Reduktion mit Natriumborhydrid

Zur Lösung von 10.6 g (0.05 Mol) 4-Benzyloxy-benzaldehyd in 80 ml Methanol tropft man bei + 50° unter Rühren die Lösung von 1.14 g (0.025 Mol + 20 %) Natriumborhydrid in 15 ml Wasser,stabilisiert durch Zusatz von 2 Tropfen 2n - Natronlauge.Anschliessend 1 Stunde bei Zimmertemperatur weiterrühren,in 250 ml Eiswasser eingiessen und wie unter 7) beschrieben aufarbeiten.

Schmp. : 86 - 87°
Ausbeute: 9.75 g (92 % d.Th.)

9) 4-Benzyloxy-benzylchlorid (17)
loc.cit.[17]

Durch Sättigen der ätherischen Lösung von (16) mit Chlorwasserstoff in der Kälte.

10) 4-Benzyloxy-phenylacetonitril (18)

11.6 g (0.05 Mol) 4-Benzyloxy-benzylchlorid (17),7.5 g (0.05 Mol) Natriumjodid, 9.8 g (0.2 Mol) Natriumcyanid und 80 ml trockenes Butanon werden 10 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt.Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 300 ml Eiswasser eingerührt,die erstarrten leicht gelb gefärbten Kristalle abgesaugt,mit Eiswasser gewaschen und aus Methanol umgelöst.

Schmp. : 69 - 70° (Lit.69 - 70°)
Ausbeute: 9.3 g (88 % d.Th.)

Bei der Durchführung dieses Versuchs mit einem grösseren Ansatz wurde festgestellt,dass beim Einrühren des Reaktionsgemisches in Eiswasser das Nitril nicht sofort kristallisierte,sondern sich als Oel abschied.In diesem Falle wird das Nitril in Aether aufgenommen,die ätherische Lösung mit Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet.Das nach Abdestillieren des Aethers hinterbleibende Oel erstarrt nach kurzem Stehen im Eisschrank und kann aus Methanol umkristallisiert werden.

Zur Ausbeuteerhöhung empfiehlt sich ein Aufarbeiten der Mutterlauge,da die Verbindung relativ gut methanollöslich ist.

11) 4-Benzyloxy-phenylessigsäure (12)
loc.cit. [20]

11.2 g (0.05 Mol) 4-Benzyloxy-phenylacetonitril (18), 45 ml Aethanol und 3.9 g Kaliumhydroxyd in 8 ml Wasser werden 5 Stunden stehen gelassen.Nach Zusatz von weiteren 3.9 g Kaliumhydroxyd in 8 ml Wasser wird 4 - 5 Stunden rückfliessend gekocht.Nach dem Abkühlen mit Wasser auf 200 ml verdünnen und vorsichtig unter Kühlung mit Salzsäure ansäuern.Absaugen,mit Wasser waschen und nach dem Trocknen aus Benzol - Ligroin (50 - 70°) umkristallisieren.

Schmp. : 120 - 121° (Lit.120 - 121°)
Ausbeute: 10.9 g (90 % d.Th.)

12) 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (22)

Durch Reduktion von 3-Methoxy-4-benzyloxy-ω-nitrostyrol [22] mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran nach Finkelstein [21].

Durch Abänderung der Zersetzung nach Micovíc und Mihailovíc [23] wurde das Amin in einer Ausbeute von 62 % d.Th. erhalten.

13) 4-Benzyloxy-phenylacetylchlorid (23)

Aus 4-Benzyloxy-phenylessigsäure mit Thionylchlorid nach Kratzl und Billek [6] in einer Ausbeute von 76 % d.Th.

14) N-(4'-Benzyloxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-Benzyloxy-β-phenyläthylamin (24)
In Anlehnung an Kratzl und Billek [6].

10.3 g (0.04 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyl-äthylamin (22) in 50 ml Benzol und 1.8 g (0.045 Mol) Natriumhydroxyd in 70 ml Wasser werden auf 0° abgekühlt. Unter äusserer Kühlung und heftigem Rühren tropft man die Lösung von 10.42 g (0.04 Mol) 4-Benzyloxy-phenylacetylchlorid (23) in 100 ml absolutem Aether von 0° innerhalb 5 Minuten zu. Es bilden sich unter leichtem Temperaturanstieg sofort weisse Flocken, die nach 1/2stündigem Rühren abgesaugt, mit Eiswasser nachgewaschen und aus Aethanol umkristallisiert werden.

Schmp. : 118 - 119° (Lit. 118 - 119°)
Ausbeute: 13.5 g (70 % d.Th.)

15) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-3.4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-hydrochlorid (25)

Durch Ringschluss von N-(4'-Benzyloxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (24) mit Phosphorpentachlorid in absolutem Chloroform nach Bischler-Napieralski.

Bei kleineren Ansätzen wurde hierbei vorwiegend das von Kratzl und Billek [6] beschriebene Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 160 - 162° erhalten, bei grösseren das von Kidd und Walker [25] beschriebene vom Schmelzpunkt 198 - 200°

Ausserdem wurde beobachtet, dass sich die Modifikation mit dem tieferen Schmelzpunkt nach längerem Stehen in die mit dem höheren umwandelt.

Das Hydrochlorid lässt sich auch aus Methanol umlösen.

16) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-3.4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-methojodid (26)

2 g (4 mMol) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-3.4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-hydrochlorid (25) in 25 ml absolutem Aethanol und 0.09 g (0.04 Gramm-Atom) Natrium in 2 ml absolutem Aethanol werden nach Zusatz von 5 ml Methyljodid 5 Stunden unter Rühren und Rückfluss unter Stickstoff gekocht. Anschliessend wird stark abgekühlt, das Methojodid abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Chloroform - Cyclohexan umkristallisiert.

1. Schmelzpunkt : 141 - 142°
Erstarrungspunkt : ca. 150°
2. Schmelzpunkt : 190 -192°
Ausbeute : 2.1 g (87,5 % d.Th.)

Aus dem tiefer schmelzenden Hydrochlorid wurde das obige Methojodid erhalten, während das höherschmelzende Hydrochlorid direkt ein Methojodid vom Schmelzpunkt 190 - 192° liefert (vergl. Kidd und Walker [25]).

4.686 mg Substanz : 10.880 mg CO_2 , 2.260 mg H_2O
3.022 mg Substanz : 0.055 ccm N_2 (25°, 759 mm)
5.127 mg Substanz : 2.51 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

$C_{32}H_{32}JNO_3$ (605.5)

Ber.	C 63.46	H 5.33	N 2.31	J 20.96
Gef.	C 63.57	H 5.42	N 2.08	J 20.71

17) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (27)

Die Lösung von 1.2 g (2 mMol) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-3.4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-methojodid (26) in 40 ml absolutem Methanol wird unter Rühren portionenweise mit insgesamt 0.27 g (7.5 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Unter exothermer Reaktion tritt Entfärbung der gelben Lösung ein. Nach einstündigem Rühren wird auf 10 ml eingeengt und in 50 ml 3prozentige Natronlauge eingegossen, wobei sich eine weisse Emulsion bildet, die mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Solvens abdestilliert und das hinterbleibende schwach gelb gefärbte Oel in Benzol aufgenommen und in der Siedehitze bis zur Trübung mit Ligroin (60 -80°) versetzt. Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank bilden sich an der Kolbenwand kugelige Kristallmassen, die abgesaugt und mit Ligroin nachgewaschen werden.

Schmp. : 78 - 79°
Ausbeute: 0.6 g (62.5 % d.Th.)

Durch nochmalige Umkristallisation aus Benzol - Ligroin kann der Schmelzpunkt auf 78.5 - 79.5° erhöht werden. Die Verbindung bildet feine farblose Nadeln.

1.952 mg Substanz : 5.735 mg CO_2 , 1.220 mg H_2O
3.417 mg Substanz : 0.092 ccm N_2 (26°, 739 mm)

$C_{32}H_{33}NO_3$ (479.6)

Ber.	C	80.13	H	6.94	N 2.92
Gef.	C	80.15	H	7.00	N 2.99

17 a) Hydrojodid

Das Hydrojodid zeigte nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol einen Schmelzpunkt von 179 - 180° (Zers.)

4.370 mg Substanz : 10.15 mg CO_2 , 2.28 mg H_2O
4.350 mg Substanz : 0.090 ccm N_2 (30° , 758 mm)
3.485 mg Substanz : 2.10 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

$C_{32}H_{34}JNO_3$ (607.52)

Ber.	C	63.25	H	5.64	N	2.31	O 7.90
Gef.	C	63.39	H	5.84	N	2.33	O 8.03

17 b) Pikrat

Das Pikrat hatte nach Umkristallisation aus Methanol einen Schmelzpunkt von 186.5 - 187.5°.

4.049 mg Substanz : 9.600 mg CO_2 , 1.76 mg H_2O
4.284 mg Substanz : 0.324 ccm N_2 (30° , 737 mm)

$C_{37}H_{36}N_4O_{10}$ (708.70)

Ber.	C	64.40	H	5.12	N	7.91
Gef.	C	64.70	H	4.86	N	8.26

18) 1-(4'-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (28)

4.79 g (0.01 Mol) 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (27) werden im Stickstoffstrom mit 150 ml 25prozentiger Salzsäure, zuletzt im Vakuum, zur Trockne eingedampft. Der erstarrte Rückstand wird in 100 ml Eiswasser gelöst, ammoniakalisch gemacht und mit insgesamt 200 ml Aether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Solvens abdestilliert, wobei der Rückstand kristallin wird.

Schmp. : 153 - 158°
Rohausbeute : 2.3 g (85.7 % d.Th.)

Nach zweimaliger Umkristallistion aus Aceton :

Schmp. : 161 - 162°
Ausbeute: 2.0 g (67 % d.Th.)

Die Verbindung gibt keine Schmelzpunktsdepression mit einem Vergleichspräparat, das nach Tomita und Kusuda [26] aus Coclaurin dargestellt wurde.

19) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd (30)

46.2 g (0.2 Mol) 5-Bromvanillin [27] in 300 ml Aethanol werden mit 13.4 g (0.24 Mol) Kaliumhydroxyd in 40 ml Wasser und 41.0 g (0.24 Mol) frisch destilliertem Benzylbromid versetzt. Die breiige Masse wird unter Rühren und Rückfluss erhitzt, wobei nach kurzer Zeit klare Lösung eintritt. Nach 24stündigem Erhitzen unter Rückfluss wird das Solvens grösstenteils abdestilliert, der ölige Rückstand mit 1n - Natronlauge versetzt und das abgeschiedene Oel in Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit 2n-Natronlauge zur Entfernung von nicht umgesetztem 5-Bromvanillin und mehreremals mit Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Aethers und eines geringen Vorlaufs nicht umgesetzten Benzylbromids wird der Aldehyd in einem Säbelaufsatz aufgefangen, in dem er nach kurzer Zeit erstarrt.

$Kp_{0,5}$: 197 - 200°
$Kp_{0,05}$: 164 - 166°
Rohausbeute : 45.6 g (71 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus verdünntem Methanol :

Schmp. : 49 - 50° (Lit. 49 - 50°)
Ausbeute: 43.0 g (67 % d.Th.)

Die Benzylierung von 5-Bromvanillin nach Raiford [28] mit Benzylchlorid führte zu unbefriedigenden Ergebnissen.

20) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol (31)

29.7 g (0.095 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd (30) in 600 ml Aethanol von 0 - +5° werden mit 15.2 g (0.25 Mol) Nitromethan versetzt. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren unterhalb + 10° die Lösung von 21.0 g (0.37 Mol) Kaliumhydroxyd in 250 ml kaltem Aethanol innerhalb einer halben Stunde zu, wobei ein Teil des Natriumsalzes der aci-Form ausfällt, das durch Zusatz von Eiswasser wieder in Lösung gebracht wird. Die klare farblose Lösung wird in dünnem Strahl in das heftig gerührte Gemisch von 250 ml konzentrierter Salzsäure und 250 ml Eiswasser eingegossen, wobei hellgelbe Kristalle ausfallen, die nach 1 Stunde abgesaugt und mit Wasser bis zur Säurefreiheit des Waschwassers gewaschen werden.

Schmp. : 126 - 128°
Rohausbeute: 32.4 g (89 % d.Th.)

Nach einmaliger Umkristallisation aus viel Methanol hellgelbe feine Nadeln.

Schmp. : 128 - 129°
Ausbeute: 29.5 g (81 % d.Th.)

5.139 mg Substanz : 9.945 mg CO_2 , 1.760 mg H_2O
6.295 mg Substanz : 0.206 ccm N_2 (29° , 748 mm)
13.93 mg Substanz : 1.94 ccm n/50 $AgNO_3$

$C_{16} H_{14} Br N O_4$ (364,2)

Ber.	C	52.76	H	3.87	N	3.85	Br 21.94
Gef.	C	52.80	H	3.83	N	3.64	Br 22.25

21) Reduktionsversuche des 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrols mit Lithiumaluminiumhydrid

a) Unter Stickstoff tropft man zu einer gerührten Suspension von 12 g (0.3 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran die Lösung von 55.5 g (0.095 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol (31) in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran so zu, dass die Mischung nicht zu heftig siedet. Nach beendigter Zugabe rührt man zwei Stunden bei Zimmertemperatur weiter, kühlt dann stark ab (Eis-Kochsalz-Mischung) und zersetzt durch nacheinanderfolgende Zugabe von 12 ml Wasser, 9ml 30prozentiger Natronlauge und 36 ml Wasser. Nach Abtrennen vom körnigen Aluminiumhydroxyd wird das Solvent abdestilliert und das zurückbleibende gelbliche Öl in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird nach Waschen mit Wasser über geglühter Pottasche getrocknet und dann das Amin nach Verdampfen des Äthers im Claisenkolben destilliert, wobei es nach einiger Zeit erstarrt.

$Kp_{0,1}$: 170 -172°
Ausbeute : 10.5 g (33 % d.Th., bezogen auf das bromfreie Amin (22))

Durch Vergleich der Infrarot-Spektren sowie durch Mischschmelzpunkt mit 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin-hydrochlorid konnte gezeigt werden, dass unter Abspaltung von Brom aus dem Kern das Amin (22) entstanden ist.

b) Zur Suspension von 1.2 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei - 70° in Stickstoffatmosphäre unter Rühren die Lösung von 3.64 g (0.01 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol(31) in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran,wobei unter Entfärbung Reduktion eintritt.Man rührt 1 Stunde bei - 70° und lässt dann nach Entfernung der Kältemischung langsam auf - 20° kommen.Dann wird wie oben beschrieben zersetzt und aufgearbeitet.Nach Destillation können ca.20 % des bromfreien Amins (22) erhalten werden.

c) Zur Suspension von 0.7 g (0.015 Mol + 10 %) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren die Lösung von 3.64 g (0.01 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran bei - 70° zu.Nach der angegebenen Aufarbeitungsmethode werden nur braune Schmieren erhalten,aus denen sich weder durch Destillation noch über das Pikrat das gewünschte Amin isolieren lässt.

d) Zu einer gerührten Suspension von 1.25 g (0.03 Mol + 10 %) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml absolutem Aether gibt man nach dem Soxhletverfahren innerhalb von 2 Stunden 7.28 g (0.02 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol,wobei unter Entfärbung Reduktion eintritt.Anschliessend 2 Stunden bei Zimmertemperatur weiterrühren und wie oben beschrieben aufarbeiten.

Auch hierbei kann nach den üblichen Methoden kein Amin isoliert werden.

22) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzylalkohol (33)
Reduktion mit Kaliumborhydrid

Zur Lösung von 16.05 g (0.05 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd (30) in 50 ml absolutem Methanol gibt man bei + 50° unter Rühren in kleinen Portionen insgesamt 1.51 g (0.025 Mol + 20 %) Kaliumborhydrid, hält weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur und giesst nach dem Abkühlen in 200 ml Eiswasser. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank erstarrt die gebildete Emulsion zu weissen Flokken, die abgesaugt und mit viel Eiswasser gewaschen werden.

Schmp. : 53 - 54°
Rohausbeute : 15.5 g (96 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus viel Petroläther erhält man die Verbindung in feinen farblosen Nadeln.

Schmp. : 54 - 55°
Ausbeute: 15.2 g (94% d.Th.)

4.937 mg Substanz : 10.095 mg CO_2 , 2.070 mg H_2O

$C_{15}H_{15}BrO_3$ (323.2)

Ber.	C	55.74	H	4.86
Gef.	C	55.80	H	4.69

Bei der Reduktion grösserer Mengen Aldehyd wird der beim Eingiessen in Eiswasser wie oben kristallin erhaltene Benzylalkohol (33) ölig erhalten. In diesem Falle wird wie bei der unten beschriebenen Reduktion mit Natriumborhydrid verfahren.

23) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzylalkohol (33)
Reduktion mit Natriumborhydrid

Zur Lösung von 32.1 g (0.1 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd (30) in 100 ml Methanol tropft man bei + 50° die Lösung von 2.03 g (0.05 Mol + 10 %) Natriumborhydrid in 15 ml Wasser, durch Zusatz von 2 Tropfen 2n - Natronlauge stabilisiert, so zu, dass die Temperatur + 55° nicht übersteigt. Anschliessend noch 1 Stunde bei dieser Temperatur halten, nach dem Abkühlen in 400 ml Eiswasser giessen und das abgeschiedene Oel in Aether aufnehmen. Die ätherische Lösung mit Wasser schütteln, über Natriumsulfat trocknen und das nach Abdestillieren des Aethers hinterbleibende nicht erstarrende Oel in der Siedehitze in Ligroin (50-60°) lösen, aus dem die Verbindung beim Abkühlen in feinen Kristallen ausfällt.

Schmp. : 54 - 55°
Ausbeute: 26.0 g (80.5 % d.Th.)

Die Verbindung gibt mit der nach Versuch 22) dargestellten keine Schmelzpunktsdepression.

Bei kleineren Ansätzen wurde eine etwas höhere Ausbeute erhalten.

24) 5-Brom-vanillylalkohol (36)

Durch Reduktion von 5-Bromvanillin (29) mit Natriumborhydrid in verdünnter Natronlauge in einer Ausbeute von 85.5 % d.Th. nach McIvor und Pepper [31].

25) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzylchlorid (37)

In die gerührte Suspension von 23.3 g (0.1 Mol) 5-Brom-vanillylakohol (36) in 125 ml absolutem Benzol wird unter Eiskühlung und Rühren bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach kurzer Zeit entsteht eine klare Lösung und die ursprünglich aufgetretene Rotfärbung ist verschwunden. Anschliessend 5 Stunden im Eisbad stehen lassen und dann bei Zimmertemperatur im Vakuum unter Stickstoff zur Trockne einengen. Die zurückbleibenden fast farblosen Kristallmassen werden im Exsikkator über Phosphorpentoxyd und festem Kaliumhydroxyd getrocknet.

Schmp. : 69 - 72°
Rohausbeute : 24.2 g (96.5 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus Ligroin (50 - 60°) unter Stickstoff feine verfilzte Nädelchen.

Schmp. : 76 - 76.5°
Ausbeute: 17.3 g (68.8 % d.Th.)

4.159 mg Substanz : 5.95 mg CO_2 , 1.25 mg H_2O

$C_8 H_8 Br Cl O_2$ (251.52)

Ber.	C	38.20	H	3.21
Gef.	C	38.71	H	3.33

Die Verbindung färbt sich mit Spuren von Alkali, beispielsweise aus dem Filtrierpapier, Glasfritten oder der Haut, tief rot.

26) 2-Thion-5-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzal)-thiazolidin-5-on , 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzyliden-rhodanin (39)

46.2 g (0.2 Mol) 5-Bromvanillin (29), 26.6 g (0.2 Mol) Rhodanin [32], 90 g wasserfreies Natriumacetat und 200 ml Eisessig werden 1 Stunde unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Aus der anfangs tiefroten Lösung scheiden sich gelbe Kristalle ab. Das Reaktionsgemisch wird in 2 l Wasser gegossen. Nach zweistündigem Rühren wird abgesaugt, mit viel Wasser und zuletzt mit wenig kaltem Methanol gewaschen.

Schmp. : 259 - 262° (Zers.)
Ausbeute: 61.0 g (88.5 % d.Th.)

Eine kleine Probe zeigt nach mehrmaliger Umkristallisation aus viel Aethanol einen Schmelzpunkt von 262 - 264° (Zers.), vergl. [33].

27) 2-Thion-5-(3-methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzal)-thiazolidin-5-on , 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzyliden-rhodanin

14.5 g (0.045 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd, 6 g (0.045 Mol) Rhodanin, 20 g wasserfreies Natriumacetat und 50 ml Eisessig werden 1 Stunde unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch in 400 ml Wasser gegossen und nach zweistündigem Rühren abgesaugt, mit Wasser und zuletzt mit wenig Methanol gewaschen.

Schmp. : 194 - 197°
Ausbeute: 19.2 g (98 % d.Th.)

Zur Analyse wird zweimal aus Aceton umgelöst, wobei hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 198 - 199° entstehen.

4.839 mg Substanz : 0.136 ccm N_2 (27° , 751 mm)

$C_{18} H_{14} Br N O_3 S_2$ (436.35)

Ber. N 3.22 Gef. N 3.16

28) α-Thioketo-β-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-brenztraubensäure (40)

51.9 g (0.15 Mol) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-benzyliden-rhodanin (39) werden unter Rühren mit 250 ml 15prozentiger Natronlauge 1.5 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Die tiefrote, fast klare Lösung wird auf - 5° abgekühlt und die freie Säure durch tropfenweises Zugeben von 280 ml 10prozentiger Salzsäure bei dieser Temperatur ausgefällt. Ueber Nacht im Eisschrank stehen lassen, absaugen und mit viel Wasser säurefrei waschen.

Schmp. : 169 -173°
Rohausbeute : 44.7 g (97.5 % d.Th.)

Zur Analyse wird mehreremals aus Toluol umkristallisiert, wobei hellgelbe Nadeln vom Schmp. 183 - 184° entstehen.

5.034 mg Substanz : 7.360 mg CO_2 , 1.510 mg H_2O
10.250 mg Substanz : 1.65 ccm n/50 $AgNO_3$

$C_{10} H_9 Br O_4 S$ (305.15)

Ber.	C 39.96	H 2.97	Br 26.19
Gef.	C 39.89	H 3.36	Br 25.72

29) α-Oximino-β-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-brenztraubensäure (41)

Die Lösung von 13.8 g (0.6 Gramm-Atom) Natrium in 300 ml absolutem Aethanol wird mit der Lösung von 41.7 g (0.6 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 ml Wasser versetzt. Die Lösung des Hydroxylamins wird nach Abfiltrieren vom ausgefallenen Natriumchlorid mit 61.0 g (0.2 Mol) roher α-Thioketo-β-(3-methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenyl)-brenztraubensäure (40) 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das solvens wird im Vakuum abdestilliert und der feste gelbe Rückstand in 250 ml 5prozentiger Natronlauge gelöst. Nach Abfiltrieren vom ausgefallenen Schwefel wird das dunkel gefärbte Filtrat bei - 5° unter Rühren mit 250 ml 10prozentiger Salzsäure angesäuert. Ueber Nacht im Eisschrank stehen lassen, absaugen und mit Eiswasser säurefrei waschen.

Schmp. : 145 - 147° (Zers.)
Rohausbeute : 60.7 g (100 % d.Th.)

Die Verbindung liess sich nicht in analysenreinem Zustand darstellen, da unter Abspaltung von Kohlendioxyd und Wasser das weiter oben beschriebene Phenylacetonitril entstand.

30) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-phenylacetonitril (38)

Bei der Umkristallisation der vorne beschriebenen rohen Oximinosäure (41) aus Wasser konnten unter dem Schmelzpunktsmikroskop zweierlei Kristalle bemerkt werden,von denen die einen bei 142 - 144°, die andern bei 153 - 155° schmolzen.Sie liessen sich jedoch nicht durch fraktionierte Kristallisation voneinander trennen .

Nach dreimaliger Umkristallisation aus Wasser erhält man fast farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 145 - 146°.

5.052 mg Substanz : 8.265 mg CO_2 , 1.550 mg H_2O
6.460 mg Substanz : 0.305 ccm N_2 (27° , 735 mm)

$C_9 H_8 Br N O_2$ (242.08)

Ber.	C	44.66	H	3.33	N 5.79
Gef.	C	44.63	H	3.43	N 5.32

31) 3-Methoxy-4-acetoxy-5-brom-phenylacetonitril (42)

30.4 g (0.1 Mol) rohe Oximinosäure (41) werden mit 125 ml Acetanhydrid erwärmt,bis die Kohlendioxydentwicklung nachgelassen hat und dann 2 Stunden unter Rückfluss gekocht.Das Solvens wird dann im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende braune Oel in 250 ml Benzol aufgenommen.Die benzolische Lösung wird mit Wasser,1prozentiger Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.Nach Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand im Säbelkolben destilliert.

$Kp_{0,5}$: 142 - 146°
Schmp. : 99 - 103°
Rohausbeute: 24.2 g (79 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus Isopropanol farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 113 - 115°.
Ausbeute : 18.75 g (66% d.Th.)

Zur Analyse wird noch zweimal aus Isopropanol umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt auf 117 - 118° erhöht.

4.427 mg Substanz : 0.182 ccm N_2 (24° , 756 mm)

C_{11} H_{10} Br N O_3 (284.11)

Ber. N 4.93 Gef. N 4.70

32) Reduktionsversuch mit Lithiumaluminiumhydrid

14.2 g (0.05 Mol) 3-Methoxy-4-acetoxy-5-brom-phenyl-acetonitril (42) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst werden unter Stickstoff und Rühren zu der Suspension von 3.8 g (0.1 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran so zugetropft,dass die Temperatur nicht über + 40° steigt.Anschliessend wird 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten und dann noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt.Nach Abkühlen mit einer Eis-Viehsalzmischung wird durch nacheinanderfolgende Zugabe von 3.8 ml Wasser,1.9 ml 30prozentiger Natronlauge und 11.4 ml Wasser zersetzt,abgesaugt,mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft.Aus dem noch anorganische Bestandteile enthaltenden Rückstand wird nach dem Auskochen mit Aethanol,Einengen auf 20 ml und Versetzen mit Pikrinsäure 0.5 g eines Pikrates vom Schmelzpunkt 190 - 193° erhalten.Durch zweimalige Umkristallisation aus Wasser wird der Schmelzpunkt auf 198 - 199.5° erhöht. Das in dieser Reaktion isolierte Pikrat ist identisch mit dem von Hahn und Stiehl [34] beschriebenen Pikrat des 3-Methoxy-4-hydroxy- -phenyläthylamins,wie durch Mischschmelzpunkt gezeigt werden konnte.

Die niedere Ausbeute lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen,dass durch die angewandte Zersetzungsmethode das Reaktionsmilieu alkalisch ist und dadurch ein Teil des Amins im Aluminiumhydroxyd zurückbleibt.

33) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure, (44)
5-Bromferulasäure

Durch Knoevenagl-Kondensation von 5-Bromvanillin (30) mit Malonsäure in Pyridin - Piperidin in einer Ausbeute von 90 % d.Th., nach Whaley und Mitarbeitern [35].

34) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure-methylester (45)

54.6 g (0.2 Mol) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure (44), 400 ml Methanol und 20 ml konzentrierte Schwefelsäure werden 6 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt. Nach Einengen auf 200 ml und Abkühlen wird in 500 ml Eiswasser eingegossen und der ausgefallene Ester abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen.

Schmp. : 100 - 108°
Rohausbeute : 51.7 g (90 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus verdünntem Methanol:

Schmp. : 110 - 112° (sintert bei 100°)
Ausbeute: 49.0 g (85.3 % d.Th.)

Da die erhaltenen Kristalle noch Wasser enthalten, wird die noch zweimal aus verdünntem Methanol umkristallisierte Analysensubstanz 5 Stunden bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet, wobei der Schmelzpunkt auf 112 - 113° steigt, die Verbindung aber immer noch wenig Wasser enthält.

4.406 mg Substanz : 7.22 mg CO_2 , 1.63 mg H_2O

$C_{11}H_{11}BrO_4 \cdot 0.5\ H_2O$ (296.12)

Ber.	C	44.63	H	4.09
Gef.	C	44.72	H	4.14

35) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure-methylester (45)
Durch Knoevenagl-Kondensation mit Malonsäure-mono-methylester.

23.1 g (0.1 Mol) 5-Bromvanillin (29), 23.6 g (0.2 Mol) Malonsäure-mono-methylester, 50 ml Pyridin und 1 ml Piperidin werden 5 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird das Solvens im Vakuum abdestilliert und der kristallin erstarrte braune Rückstand aus verdünntem Methanol umgelöst

Schmp. : 106 - 110° (sintert bei 100°)
Ausbeute: 27.3 g (91 % d.Th.)

Nach nochmaliger Umkristallisation aus verdünntem Methanol:

Schmp. : 110.5 - 112°
Ausbeute: 26.25 g (87.2 % d.Th.)

Mit dem nach 34) dargestellten Ester ergibt sich keine Schmelzpunktsdepression.

36) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydrozimtsäure-methylester, 5-Brom-hydroferulasäure-methylester (46)

29.6 g (0.1 Mol) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-zimtsäure-methylester (44,45) in 150 ml Methanol werden nach Zusatz von 0.1 g Platindioxyd nach Adams unter Wasserstoff geschüttelt. In 3 Stunden werden 2.35 l Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird auf 100 ml eingeengt, in der Siedehitze mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt und nach dem Abkühlen der angenehm riechende Ester abgesaugt.

Schmp. : 79 - 81°
$Kp_{0,5}$: 157 - 159°
Rohausbeute : 26.5 g (91.5 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus Methanol - Wasser:

Ausbeute : 24.9 g (86 % d.Th.)

Durch nochmalige Umkristallisation aus verdünntem Methanol erhöht sich der Schmelzpunkt auf 81 - 82°.

4.255 mg Substanz : 7.13 mg CO_2 , 1.68 mg H_2O
31.84 mg Substanz : 5.57 ccm n/50 $AgNO_3$

$C_{11} H_{13} Br O_4$ (289.13)

Ber.	C	45.69	H	4.53	Br 27.64
Gef.	C	45.73	H	4.42	Br 27.95

37) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydrozimtsäure-hydrazid (47)

14.45 g (0.05 Mol) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydrozimtsäure-methylester (46), 10.01 g (0.2 Mol) 80prozentiges Hydrazinhydrat und 50 ml Aethanol werden 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann werden Solvens und unverändertes Hydrazinhydrat im Vakuum abdestilliert und der kristalline weisse Rückstand aus 400 ml Wasser umkristallisiert.

Schmp. : 164 - 165° (Zers.)
Ausbeute: 11.0 g (76 % d.Th.)

Zur Analyse wird noch zweimal aus Wasser umgelöst, wobei das Hydrazid in feinen farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 165 - 165.5° (Zers.) erhalten wird.

4.357 mg Substanz : 6.68 mg CO_2 , 1.67 mg H_2O
5.002 mg Substanz : 0.418 ccm N_2 (27° , 765 mm)

$C_{10} H_{13} Br N_2 O_3$ (289.14)

Ber.	C	41.54	H	4.53	N 9.69
Gef.	C	41.84	H	4.29	N 9.57

38) Versuch eines Curtius - Abbaus

Die Lösung von 5.78 g (0.02 Mol) 3-Methoxy-4-hydroxy-5-brom-hydrozimtsäure-hydrazid (47) in 50 ml 1n - Salzsäure werden mit 80 ml Aether überschichtet und unter Eiskühlung und Rühren mit der Lösung von 4.14 g (0.06 Mol) Natriumnitrit in 25 ml Wasser versetzt.Nach einstündigem Rühren wird die ätherische Schicht abgetrennt,mit Eiswasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet.Nach Filtrieren wird mit 60 ml Benzol versetzt,der Aether abdestilliert und die benzolische Lösung nach Zusatz von 30 ml konzentrierter Salzsäure 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird die saure wässrige Phase abgetrennt, durch Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert.Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Solvens abdestilliert.Aus den hinterbleibenden braunen Schmieren lässt sich weder mit einer Lösung von wasserfreier Oxalsäure in Aether noch mit Pikrinsäure das gewünschte Amin fassen.

Auch der Versuch der Umsetzung des Hydrazids (47) in einer Mischung von Eisessig und Benzol mit wenig mehr als der theoretischen Menge Natriumnitrit führte zu keinem anderen Ergebnis.

39) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-zimtsäure

24.1 g (0.075 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-benzaldehyd (30),23.4 g (0.225 Mol) Malonsäure,80 ml Pyridin und 0.8 Ml Piperidin werden zwei Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt,dann unter Rühren in eine Mischung von 150 ml konzentrierter Salzsäure und Eis gegossen.Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt,mit 2n - Salzsäure und viel Wasser gewaschen und über Schwefelsäure im Exsikkator getrocknet.

Schmp. : 133 - 136°
Rohausbeute : 26.8 g (98.5 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus verdünntem Eisessig:

Schmp. : 135 - 136°
Ausbeute: 26.0 g (95.5 % d.Th.)

Zur Analyse wird nochmals aus verdünntem Eisessig umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt der farblosen langen Nadeln auf 135.5 - 136.5° erhöht.

31.16 mg Substanz : 4.30 ccm n/50 $AgNO_3$

$C_{17} H_{15} Br O_4$ (363.21)

Ber. Br 22.00 Gef. Br 22.05

40) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenylacetaldoxim (53)

21.9 g (0.06 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ω-nitrostyrol (31) und 30 g Zinkstaub werden unter Rühren und äusserer Kühlung in ein Gemisch von 120 ml Aethanol und 120 ml Eisessig abwechslungsweise so eingetragen,dass die Temperatur zwischen + 10 und + 15° bleibt.Das eingetragene Nitrostyrol wird sofort unter Entfärbung reduziert.Nach der Reduktion vom Zinkacetat absaugen,mit Aethanol nachwaschen und nach Verdünnen mit Eiswasser auf 750 ml sofort mit insgesamt 250 ml Aether ausschütteln,da sich das klare,fast farblose Filtrat schon bei kurzem Stehen an der Luft dunkel färbt.Die ätherische Lösung wird mehreremals mit Eiswasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren dse Aethers wird das zurückbleibende gelb gefärbte Oel in 50 ml warmem Methanol aufgenommen und unter Rühren in 350 ml Eiswasser eingegossen,wobei sich eine milchigweisse Emulsion bildet,die nach Stehen über Nacht im Eisschrank rosa gefärbte Flocken abscheidet,die nach dem Absaugen wieder aus Methanol - Wasser umgelöst werden : schwach rosa gefärbte Nädelchen.

Schmp. : 88 - 90°
Rohausbeute : 18.6 g (88 % d.Th.)

Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol - Wasser erhält man das Oxim als feine farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 90 - 91°.

4.906 mg Substanz : 9.81 mg CO_2 , 2.00 mg H_2O

$C_{16}H_{16}BrNO_3$ (350.2)

Ber.	C	54.86	H	4.61
Gef.	C	54.56	H	4.56

41) Reduktion des Oxims mit Natriumamalgam

17.5 g (0.05 Mol) zweimal umkristallisiertes 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenylacetaldoxim (53) vom Schmelzpunkt 88 - 90° gelöst in 50 ml Aethanol und 50 ml Eisessig werden unter Rühren und äusserer Kühlung portionenweise mit 180 g 5prozentigem Natriumamalgam versetzt, so dass die Temperatur nicht über + 15° steigt. Gegen Ende der Reduktion werden nochmals 10 ml Eisessig zugegeben, damit das Reaktionsgemisch stets sauer reagiert. Nach beendigter Reduktion werden zur Auflösung des ausgefallenen Natriumacetats 60 ml Wasser zugegeben und das vom Quecksilber abdekantierte Reaktionsgemisch zur Entfernung von gebildeten Schmieren und nicht reduziertem Oxim zweimal mit je 50 ml Aether ausgeschüttelt. Die fast farblose saure Phase wird durch Zugabe von festem Kaliumhydroxyd unter Kühlung stark alkalisch gemacht und mit insgesamt 200 ml Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherauszüge werden mit Wasser geschüttelt und über Kaliumhydroxyd getrocknet. Nach Abfiltrieren und Einengen auf 50 ml wird unter Kühlung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet und das ausgefallene Amin-hydrochlorid abgesaugt und mit absolutem Aether gewaschen.

Ausbeute: 2.35 g (18.3 % ,bezogen auf (22))
Schmp. : 168 - 171°

Nach Umkristallisation aus absolutem Aethanol:

Schmp. : 174 - 175.5°
Ausbeute: 2.05 g (16 % d.Th., bezogen auf (22))

Die Verbindung gibt keine Schmelzpunktsdepression mit dem Hydrochlorid von 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenylaethylamin [29].

42) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthylamin-oxalat (54)

17.5 g (0.05 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenylacetaldoxim (53) vom Schmelzpunkt 87 - 90° und 4.5 g (0.05 Mol) wasserfreie Oxalsäure werden nach Zusatz von 0.1 g Platindioxyd nach Adams in 2oo ml Aethanol unter Wasserstoff geschüttelt. Nach zwei bis drei Tagen kommt die Hydrierung nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand. Vom ausgefallenen Amin-oxalat absaugen, die schwach rosa gefärbte Mutterlauge im Vakuum einengen und den Rückstand mit zweimal 15C ml Wasser auskochen. Die nach dem Abkühlen abgesaugte zweite Fraktion wird mit der ersten zusammen aus 2 l Wasser umkristallisiert. Durch Einengen der wässrigen Mutterlaugen auf 250 ml lässt sich noch eine zweite, kleinere Fraktion erhalten.

Schmp. : 187 - 189°
Ausbeute: 10.1 g (47.4 % d.Th.)

Zur Analyse wird nochmals aus Wasser umgelöst. Das Oxalat wird hierbei in feinen farblosen Schuppen vom Schmelzpunkt 189 - 189.5° erhalten.

4.168 mg Substanz : 7.72 mg CO_2 , 1.76 mg H_2O
4.392 mg Substanz : 0.122 ccm N_2 (28° , 745 mm)
5.130 mg Substanz : 0.62 ccm n/50 $AgNO_3$

$C_{18} H_{21} Br N O_6$ (427.27)

Ber.	C	50.60	H	4.95	N	3.28	Br	18.70
Gef.	C	50.53	H	4.73	N	3.09	Br	19.31

43) Bis-ß[-(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-hydroxylamin (55)

Die bei der Reduktion des Oxims zu 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-ß-phenyläthylamin-oxalat (54) bei der Umkristallisation aus Wasser unlöslichen Bestandteile, die auch noch den Katalysator enthalten, werden in siedendem Isopropanol gekocht, heiss abgesaugt, mit Tierkohle 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt, heiss filtriert und mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen gelben Flocken geben nach mehrmaliger Umkristallisation aus Isopropanol - Wasser unter Zusatz von Tierkohle feine verfilzte weisse Nädelchen in einer Gesamtausbeute von ca. 5 % bezogen auf eingesetztes Oxim (53) und einem Schmelzpunkt von 133.5 - 134.5°.

4.429 mg Substanz : 9.30 mg CO_2 , 1.96 mg H_2O
4.903 mg Substanz : 0.076 ccm N_2 (23° , 762 mm)

$C_{32} H_{33} Br_2 N O_5$ (671.42)

Ber.	C	57.24	H	4.95	N 2.08
Gef.	C	57.30	H	4.95	N 1.79

44) 3-Brom-4-hydroxy-phenylessigsäure-methylester (57)

Durch Bromieren von 4-Hydroxy-phenylessigsäure-methylester (56) nach Kondo und Ueyo [8] mit Brom in Chloroform in einer Ausbeute von 86 % d.Th.

45) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylessigsäure-methylester (58)

Zur Lösung von 2.3 g (0.1 Gramm-Atom) Natrium in 60 ml absolutem Methanol gibt man 24.5 g (0.1 Mol) 3-Brom-4-hydroxy-phenylessigsäure-methylester (57) und 12.7 g (0.1 Mol) Benzylchlorid und erhitzt 14 Stunden unter Rühren und Rückfluss. Vom ausgefallenen Natriumchlorid wird heiss abgesaugt und das Solvens grösstenteils im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wird nach guter Kühlung vorsichtig mit Eiswasser versetzt, wobei Kristallisation eintritt. Die hellgelben Flocken werden abgesaugt.

Eine kleine Probe zeigt nach zweimaliger Umkristallisation aus verdünntem Methanol einen Schmelzpunkt von 57.5 - 58°.

4.097 mg Substanz : 8.56 mg CO_2 , 1.56 mg H_2O
30.86 mg Substanz : 4.63 ccm n/50 $AgNO_3$

$C_{16} H_{15} Br O_3$ (335.20)

Ber.	C	57.33	H	4.51	Br 23.84
Gef.	C	57.02	H	4.26	Br 23.98

46) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylessigsäure (59)

Das feuchte Rohprodukt der vorhergehenden Reaktion wird 5 Stunden mit 180 ml 20prozentiger Natronlauge unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird vorsichtig mit eiskalter 2n - Schwefelsäure angesäuert und die ausgefallene Säure abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen.

Schmp. : 113 - 116°
Rohausbeute : 28.2 g (88 % d.Th., bezogen auf (57))

Nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol - Ligroin (60 - 80°) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 117 - 118°.

Ausbeute : 26.0 g (78 % d.Th.)

4.810 mg Substanz : 9.920 mg CO_2 , 1.850 mg H_2O

$C_{15} H_{13} Br O_3$ (321.2)

Ber.	C	56.09	H	4.08
Gef.	C	56.26	H	4.31

47) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylacetylchlorid (60)

12.84 g (0.04 Mol) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylessigsäure (59) werden mit 30 ml über Leinöl destilliertem Thionylchlorid übergossen und unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit 48 Stunden stehengelassen. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum unter Stickstoff abdestilliert, der ölige Rückstand viermal mit je 30 ml absolutem Benzol versetzt und das Solvens wieder im Stickstoffstrom im Vakuum abgezogen. Das hinterbleibende Oel erstarrt beim Reiben.

Schmp. : 69 - 71°
Ausbeute: 12.65 g (88.5 % d.Th.)

Nach Umkristallisation aus absolutem Ligroin (60 - 80°) farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 73 - 74°

Ausbeute : 12.12 g (86.5 % d.Th.)

48) N-[2-(3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-phenyl)-äthyl]-3'-brom-4'-benzyloxy-phenylacetamid (61)

Zur Suspension von 4.27 g (0.01 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-5-brom-β-phenyläthylamin-oxalat (54) in 80 ml absolutem Chloroform tropft man unter Rühren und Eiskühlung 2.42 g (0.024 Mol) absolutes Triäthylamin in 25 ml absolutem Chloroform. Zu der gebildeten gallertigen Masse gibt man nach einer halben Stunde 1.31 g (0.012 Mol) absolutes Triäthylamin in 10 ml Chloroform und danach tropfenweise die Lösung von 3.9 g (0.01 Mol) 3-Brom-4-benzyloxy-phenylacetylchlorid (60) in 35 ml absolutem Chloroform. Nach zweistündigem Rühren werden 100 ml Wasser zugegeben, die Chloroformschicht abgetrennt, mit Wasser geschüttelt und nach Trocknen über Natriumsulfat das Solvens abdestlliert. Das zurückbleibende gelbe Oel kristallisiert beim Verreiben mit Aethanol. Nach Umkristallisation aus Chloroform - Cyclohexan und Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man schwach gelb gefärbte Kristalle.

Schmp. : 162 - 164°
Ausbeute: 5.15 g (80 % d.Th.)

Zur Analyse wird zweimal aus viel Methanol oder aus Aceton - Petroläther umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt der farblosen Kristalle auf 164 - 165° erhöht.

4.986 mg Substanz : 10.66 mg CO_2 , 2.20 mg H_2O
6.106 mg Substanz : 0.120 ccm N_2 (25° , 755 mm)

$C_{31} H_{29} Br_2 N O_4$ (639.38)

Ber.	C	58.23	H	4.57	N 2.19
Gef.	C	58.33	H	4.94	N 2.25

VII. Literaturverzeichnis

1) R.Boehm, Abhandl.Kgl.sächs.Ges.Wissensch. 22, 203 (1895)

2) E.Späth,W.Leithe und F.Ladeck, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 1705 (1928)

3) H.King, Ann.Reports 30, 249 (1933)

4) E.Späth und F.Kuffner, Ber.dtsch.chem.Ges. 67, 55 (1934)

5) H.King, J.chem.Soc.(London) 1936, 1276
H.King, J.chem.Soc.(London) 1939, 1157
H.King, J.chem.Soc.(London) 1948, 265

6) K.Kratzl und G.Billek, Mh.Chem. 83, 1045 (1952)

7) W.M.Whaley und Ch.N.Robinson, J.Amer.chem.Soc. 75, 2008 (1953)

8) H.Kondo und S.Ueyo, J.pharm.Soc.(Japan) 53, 93 (1933) ,engl. C.1933 II, 1344

9) R.Quelet und J.Allard, Bull.Soc.chim.France (5) 3, 1794 (1936)

10) J.H.Burckhalter,P.H.Jackson,J.Sam und H.R.Meyer, J.Amer.chem.Soc. 76, 4114 (1954)

11) R.L.Shriner und C.J.Hull, J.Org.Chem. 10, 228 (1945)

12) R.Pschorr,O.Wolfes und W.Buckow, Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 172 (1900)

13) J.W.Corse,R.G.Jones,Q.F.Soper,C.W.Whitehead und O.K.Behrens, J.Amer.chem.Soc. 70, 2840 (1948)

14) P.Weiss, J.Amer.chem.Soc. 70, 4263 (1948)

15) B.B.Corson,W.J.Heintzelman,L.H.Schwartzman,H.E.Tiefenthal,R.J.Lokken,J.E.Nickels,G.R.Atwood und P.J. Pavlik, J.org.Chem. 23, 545 (1958)

16) H.M.Priestley und E.Moness, J.org.Chem. 5, 355 (1940)

17) R.S.Shelton,M.G.vanCampen,D.F.Meisner,S.M.Parmerter, E.R.Andrews,R.E.Allen und K.K.Wyckoff, J.Amer.chem.Soc. 75, 5491 (1953)

18) C.Schöpf und L.Winterhalder,
Liebigs Ann.Chem.544, 70 (1940)
19) J.B.Conant,W.R.Kirner und R.E.Hussey,
J.Amer.chem.Soc. 47, 489 (1925)
20) M.Tomita,K.Nakaguchi und S.Takagi,
J.pharm.Soc.(Japan) 71, 1046 (1951)
Ann.Rep.ITSUU-Lab. 2, 35 (1951)
C.A. 46, 5061 (1952)
21) J.Finkelstein, J.Amer.chem.Soc. 73, 550 (1951)
22) N.A.Lange und W.E.Hambourger,
J.Amer.chem.Soc. 53, 3865 (1931)
23) V.M.Mícovíc und M.L.Mihailović,
J.org.Chem. 18, 1190 (1953)
24) J.B.Cohen und H.W.Dudley,
J.chem.Soc.(London) 1910, 1746
25) D.A.Kidd und J.Walker, J.chem.Soc.(London) 1954, 676
26) M.Tomita und F.Kusuda,
J.pharm.Soc.(Japan) 72, 280 (1952)
C.A. 47, 6430 (1953)
27) R.L.Shriner und P.McCutchan,
J.Amer.chem.Soc. 51, 2194 (1929)
28) L.C.Raiford,W.S.Port und R.P.Perry,
J.Amer.chem.Soc. 71, 3851 (1949)
29) S.Kobayashi, Scient.Pap.Inst.phys.chem.Res.
6, 149 (1927)
C. 1928 I, 1027
30) R.A.McIvor und J.M.Pepper,
Canad.J.Chem. 31, 298 (1953)
31) Ch.Gränacher, Helv.chim.Acta V, 610 (1922)
32) Org.Syntheses 27, 73 (1948)
33) A.Jindra, Coll.czechoslov.chem.Commun. 12, 368 (1947)
C.A. 42, 7765 (1948)
34) G.Hahn und K.Stiehl, Ber.dtsch.chem.Ges. 71, 2154 (1938)
35) W.M.Whaley,M.Meadow und W.L.Dean,
J.org.Chem. 19, 1024 (1954)

36) N.J.Cartwright und R.D.Haworth,
J.chem.Soc.(London) 1944, 536
37) A.Galat, J.Amer.chem.Soc. 68, 376 (1946)
38) H.Kataoka, Ann.Rep.ITSUU-Lab.(Japan) 8, 37 (1957)
39) B.Reichert und W.Koch, Arch.Pharm.Ber.dtsch.
pharmaz.Ges. 273, 265 (1935)
40) E.D.Bergmann und M.Sulzbacher,
J.Org.Chem. 16, 84 (1951)
41) H.Kondo,H.Kataoka und K.Kigasawa,
Ann.Rep.ITSUU-Lab.(Japan) 8, 37 (1957)
42) H.Kataoka, Ann.Rep.ITSUU-Lab.(Japan) 8, 39 (1957)
43) W.G.Woronin,O.N.Tolkatschew und N.A.Preobrashenski,
Doklady Akad.nauk SSSR 122, 77 (1958)

Zusammenfassende Arbeiten :

a) Bischler-Napieralski-Reaction von W.M.Whaley und
T.R.Govindachari,in Roger Adams,Org.React.VI, 74 ff,
John Wiley Sons,Inc. New York 1951.

b) Bisbenzylisochinolin-Alkaloide von M.Tomita,in
L.Zechmeister,Fortschr.Chem.org.Naturstoffe, 9, 175 ff,
Springer-Verlag,Wien 1952.

c) Bisbenzylisoquinoline-Alkaloids von M.Kulka,in
The Alkaloids IV, 199 ff von R.H.F.Manske und
H.L.Holmes, Academic Press Inc.,Publishers,
New York 1954.

L e b e n s l a u f

Am 27.September 1931 wurde ich als Sohn des Buchdruckermeisters Albert E l s e r und seiner Ehefrau Maria, geb. Rau in Murrhardt/Württemberg geboren.Nach Besuch der Grundschule und der ersten fünf Klassen der Oberschule in Murrhardt trat ich in die Oberschule für Jungen in Backnang über und legte dort im Juni 1951 die Reifeprüfung ab.

Bis zur Aufnahme des Chemiestudiums im Sommersemester 1953 an der Universität Tübingen arbeitete ich zunächst in einem graphischen Betrieb in Stuttgart und kurze Zeit in einer Lackfabrik in Stuttgart-Feuerbach.

Am 10.November 1955 legte ich die Diplomchemiker-Vorprüfung und am 28.Februar 1957 die Diplom-Hauptprüfung ab.

Seit 1.September 1958 bin ich am Chemischen Institut der Universität Tübingen als Unterrichtsassistent im organisch-chemischen Praktikum tätig.